

ИННОВАЦИОННЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ СЕПСИСА

INNOVATIVE LABORATORY TECHNOLOGIES IN DIAGNOSIS OF SEPSIS

Устьянцева И.М. Ustyantseva I.M.
Хохлова О.И. Khokhlova O.I.
Голошумов Н.П. Goloshumov N.P.
Агаджанян В.В. Agadzhanian V.V.

ГАУЗ КО «Областной клинический центр
охраны здоровья шахтеров»,
г. Ленинск-Кузнецкий, Россия,
ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский
институт травматологии и ортопедии
им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России,
г. Новосибирск, Россия

Цель исследования – оценить возможность использования расширенных параметров воспаления автоматизированного гематологического анализа (активированных нейтрофилов и лимфоцитов) у пациентов в критическом состоянии для диагностики септических осложнений.

Материалы и методы. В клинических условиях было обследовано 17 пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, из них 7 с документированным сепсисом (основная группа) и 10 без сепсиса (группа сравнения). На 1-3-и сутки после поступления пациентов в отделение реанимации определяли расширенные параметры воспаления на анализаторе «Sysmex XN 1000» (Япония). В одновременно полученных образцах сыворотки крови определяли концентрации С-реактивного белка (С-РБ) иммунотурбидиметрическим методом и прокальцитонина (ПКТ) иммунохимическим методом на Cobas 6000 (Roche, Швейцария). Различия между группами выявляли с помощью критерия Манна-Уитни и считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Описание корреляционных связей между признаками осуществляли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ).

Результаты. Развитие воспалительной реакции у пациентов основной группы характеризовалось значительным увеличением интенсивности реактивности нейтрофилов NEUT-RI (73 (63,9-80,1) FI против 53 (51,8-55,0) FI, $p < 0,001$) при отсутствии отличий между группами по количеству лейкоцитов, нейтрофилов, незрелых гранулоцитов. При этом отмечалась сильная прямая корреляционная связь величины NEUT-RI с уровнями прокальцитонина ($\rho = 0,642$, $p = 0,005$) и С-РБ ($\rho = 0,774$, $p < 0,001$).

Заключение. Таким образом, установленные существенные различия по показателю интенсивности реактивности нейтрофилов (NEUT-RI) у пациентов в критическом состоянии с сепсисом и без сепсиса позволяют рассматривать данный параметр как ценный «быстрый» диагностический маркер сепсиса, простой в исполнении и доступный в стандартном анализе крови.

Ключевые слова: сепсис; интенсивность реактивности нейтрофилов NEUT-RI; С-реактивный белок; прокальцитонин.

Objective – to estimate the possibility of use of extensive inflammation parameters of the automatic hematologic analysis (activated neutrophils and lymphocytes) for diagnosis of septic complications in critically ill patients.

Materials and methods. 17 patients were examined in the clinical conditions of the intensive care unit, including 7 patients with documented sepsis (the main group) and 10 patients without sepsis (the comparison group). Sysmex XN 1000 analyzer (Japan) was used for identification of the inflammation parameters on the days 1-3 in the intensive care unit. At the same time, the serum levels of C-reactive protein (CRP) were measured with the immunoturbidimetric method. Procalcitonin (PCT) was measured with the immunochemical method using Cobas 6000 (Roche, Switzerland). Mann-Whitney test was used for identification of differences between the groups. The differences were considered as statistically significant if p value was lower than 0.05. The correlation between the signs was described with Spearman's rank correlation coefficient (ρ).

Results. Inflammatory response in the main group was characterized by significant increase in intensity of responsiveness of neutrophils NEUT-RI (73 (63.9–80.1) FI vs. 53 (51.8–55.0) FI, $p < 0.001$) with absence of intergroup differences in count of leukocytes, neutrophils and immature granulocytes. The strong correlation was observed between NEUT-RI, procalcitonin levels ($\rho = 0.642$, $p = 0.005$) and CRP ($\rho = 0.774$, $p < 0.001$).

Conclusion. Therefore, the identified significant differences in intensity of responsiveness of neutrophils (NEUT-RI) in critically ill patients with and without sepsis allow considering this parameter as a valuable «fast» diagnostic marker of sepsis which is simple and available in the standard analysis of the blood.

Key words: sepsis; intensity of responsiveness of neutrophils NEUT-RI; C-reactive protein; procalcitonin.

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении сепсиса, это состояние остается одной из основных проблем современной медицины, поскольку является главной причиной смертности среди пациентов отделений реанимации и интенсивной те-

рапии во всем мире [9, 25]. Так, исследование М.М. Levy с соавт. (2012 г.) показало, что больничная смертность пациентов с сепсисом в Северной Америке и Европе колеблется от 28,3 до 41,1 % [16]. Имеются данные, что на лечение больных с сепсисом приходится

более 20 млрд. долларов США, что составляло 5,2 % от общей стоимости госпитализаций в США в 2011 году [23]. Каждый час задержки начала лечения приводит к увеличению связанной с сепсисом смертности примерно на 8 % [19]. При этом у многих пациентов

сепсис может быть нераспознан [18].

Диагноз сепсиса исторически основывался на доказательствах стойкой бактериемии (септицемии). Однако, в соответствии с прогрессом в понимании патофизиологии, определение сепсиса постепенно претерпевает изменения. Так, в 1992 г. на Согласительной конференции Американской ассоциации пульмонологов, торакальных хирургов и Общества специалистов критической медицины (ACCP/SCCM) в г. Чикаго было исключено понятие «бактериемия» и были приняты определения и критерии, предложенные Bone R.C. с соавт. в 1991 г. (Sepsis-1) [8]. Согласно данным дефинициям, сепсис — это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) — Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) / синдром системного воспалительного ответа (ССВО). При этом локальное воспаление, сепсис, тяжелый сепсис и септический шок рассматриваются как различные формы выраженности воспалительной реакции организма на инфекционный процесс [1, 8]. Тяжелый сепсис и септический шок являются наиболее тяжелыми формами такой реакции и сопровождаются нарушениями функций, дистантных от основного инфекционно-воспалительного процесса систем и органов [8]. SIRS диагностируется при наличии более чем одного критерия (табл. 1). Критерии SIRS/ССВО (два и более) применяются по настоящее время для идентификации сепсиса.

Концепция Bone R.C. с соавт. [8] неоднократно подвергалась пересмотру. Так, в 2001 году на конференции SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference (Сепсис-2) были внесены определенные изменения, в частности, было рекомендовано использовать термин Синдром Полиорганной Дисфункции (СПОД) — клинический синдром, характеризующийся развитием острой, потенциально обратимой дисфункции органов, не вовлеченных напрямую в первичный

патологический процесс, кроме того был расширен лист диагностических критериев; однако принципиальных изменений она не претерпела [15].

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 [10].

Недостаточная специфичность и чувствительность критериев SIRS в последующем были признаны в качестве значительного ограничения, что послужило предпосылкой к дальнейшему пересмотру определения сепсиса [13, 26]. В 2014 году была образована группа из 19 экспертов в области интенсивной терапии, хирургии, инфекционных болезней и пульмонологии, которые после двух лет исследовательской работы вышли с предложениями о введении в клиническую практику новых определений [25]. Эти определения были представлены на 45-м конгрессе Society Critical Care Medicine (SCCM), состоявшемся 23.02.2016 [21]. Они включают в себя введение нового понятия Quick SOFA (*Quick Sequential Organ Failure Assessment, qSOFA* — (*быстрая*) SOFA) (табл. 1), исключение понятия SIRS из определения сепсиса и понятия «Тяжелый сепсис», а «Сепсис» предлагается определять как «жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная дисрегулированным ответом организма на инфекцию».

Рабочая группа SCCM в 2016 году 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 [21]. При этом делается акцент на необходимость будущих изменений.

Предложение исключения симптомов Синдрома Системного Воспалительного Ответа (SIRS) вызвало неоднозначную реакцию в медицинском сообществе, несмотря на одобрение 31 общественной организацией. Это обусловлено тем, что базовыми для большинства на-

циональных и международных рекомендаций являются определения ACCP/SCCM 1991 года [8]. По мнению S.Q. Simpson (2018), нет никаких доказательств преимущества новых принципов консенсуса, и критерии SIRS должны оставаться важным компонентом диагностического процесса [20]. Таким образом, в настоящее время нет однозначного мнения о необходимости и целесообразности перехода на использование дефиниций «Сепсис-3».

Следует отметить, что в последнем пересмотре МКБ-10 критерии ССВО включены в разделы R57.2 — септический шок, R65(0-5) — синдром системной воспалительной реакции с последующей детализацией. Письмом Министерства здравоохранения РФ эти изменения рекомендованы к применению на территории России (Письмо МЗ РФ от 5.12.2014 № 13-2/1664) [3]. В 2016 году региональной общественной организацией «Санкт-Петербургское общество специалистов по сепсису» подготовлены клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга [2].

Таким образом, сепсис остается одной из ключевых клинических проблем современности, что обусловлено его широкой распространенностью во всем мире и высокой смертностью. На сегодняшний день одной из ключевых проблем остается установление методологий, позволяющих улучшить точность, воспроизводимость и/или клиническую ценность диагноза сепсиса. Поскольку не существует золотого стандарта для диагностики, клиницисты по-прежнему полагаются на ряд традиционных и новых биомаркеров для дискриминации пациентов с инфекцией и без инфекции [14]. «Идеальный» биомаркер должен соответствовать концепции «SMART»: S — specific and sensitive (быть чувствительным и специфичным), M — measurable (измеряемым), A — available and affordable (доступным), R — responsive and reproducible (воспроизводимым), T — timely (требующим немного времени для получения результата).

Таблица 1
Диагностические критерии сепсиса и органной дисфункции
Table 1
Diagnostic criteria of sepsis and organ dysfunction

Диагностические критерии сепсиса Sepsis diagnostic criteria	ACCP/SCCM (1992 г.)	SCCM/ESICM/ACCP/CAP/SIS (2001 г.)* Surviving Sepsis Campaign (SSC12)**	ICDSSS (Sepsis-3) (2016 г.) qSOFA***
Основные параметры / Main parameters			
Инфекция Infection	+	+	
Температура Temperature	< и/или > 38,0°C < and/or > 38.0°C	< и/или > 38.3 °C < and/or > 38.3 °C	
Частота сердечных сокращений (уд/мин) Heart rate (beats per min)	> 90	> 90 или > 2 SD выше возрастной нормы > 90 or > 2 SD above age standard	
Частота дыхания, (вдохов/мин) Respiratory rate (breaths per min)	> 20	> 30	> 22
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.) Systolic arterial pressure (mm Hg)			≤ 100
			Нарушение сознания Disordered consciousness
Показатели воспаления / Inflammation values			
Количество лейкоцитов (WBC) White blood count	> 12 000/ мкл и/или < 4000/мкл, и/или > 10% незрелых > 12 000/ mcl and/or < 4000/mcl, and/or > 10% of immature white blood cells	> 12 000/ и/или < 4000/мкл, и/или > 10% незрелых > 12 000/ and/or < 4000/ mcl, and/or > 10% of immature white blood cells	
С-реактивный белок C-reactive protein	н/у DR	> 2 SD выше нормы > 2 SD above standard	
Прокальцитонин Procalcitonin	н/у DR	> 2 SD выше нормы > 2 SD above standard	
Показатели тканевой перфузии / Tissue perfusion values			
Гиперлактаемия Hyperlactataemia	н/у DR	выше лабораторной нормы (> 1 ммоль/л) above laboratory standard (> 1 mmol/l)	

Примечание: SCCM (Society of Critical Care Medicine) – Общество интенсивной терапии; ESICM (The European Society of Intensive Care Medicine) – Европейское общество интенсивной терапии; ACCP – The American College of Chest Physicians – Американская Коллегия врачей; ATS (the American Thoracic Society) – Американское Торакальное Общество; SIS (the Surgical Infection Society) – Хирургической Инфекции Общество; н/у – не учитывалось.

*Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E. [et al.], 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference // Crit Care Med. 2003. Vol. 31, № 4. P. 1250-1256.

**Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. // Crit Care Med. 2013. Vol. 41. P. 580-637.

***Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. 2016. Vol. 315, №. 8. P. 801-810.

Note: SCCM – Society of Critical Care Medicine; ESICM – The European Society of Intensive Care Medicine; ACCP – The American College of Chest Physicians; ATS – the American Thoracic Society; SIS – the Surgical Infection Society; DR – disregarded.

*Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E. [et al.], 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference // Crit Care Med. 2003. Vol. 31, № 4. P. 1250-1256.

**Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. // Crit Care Med. 2013. Vol. 41. P. 580-637.

***Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. 2016. Vol. 315, №. 8. P. 801-810.

В ранее опубликованных нами работах были показаны высокие диагностические чувствительность и специфичность некоторых лабораторных тестов (увеличения содержания в крови уровней лактата [4, 5], липополисахаридсвязывающего протеина (ЛПС-СП), интерлейкинов-6 и -8 (ИЛ-6, ИЛ-8), С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) [6], а также значительное снижение концентрации аполипопротеина В (АпоВ) [7], что позволило рекомендовать эти показатели в качестве маркеров генерализации инфекционного процесса и развития септических осложнений. Однако правильная оценка предполагаемого воспаления и инфекции по результатам клинического осмотра, биохимическим маркерам и микробиологическим исследованиям — трудоемкий и затратный процесс. В условиях дефицита времени, возможности недооценки состояния пациента при назначении дополнительных исследований важное значение приобретает доступность теста и скорость получения результата. К настоящему времени разработана новая серия гематологических цитометров, позволяющих не только подсчитывать и дифференцировать различные популяции лейкоцитов, но и количественно оценивать их степень зрелости и активности по интенсивности флуоресцентного сигнала и степени рассеивания. Появились публикации, показывающие полезность данных гематологических параметров при сепсисе [11, 17, 22, 24].

В связи с этим использование новых диагностических параметров воспаления гематологического анализа приобретает неопределимое значение.

Цель исследования — оценить возможность использования расширенных параметров воспаления автоматизированного гематологического анализа (активированных нейтрофилов и лимфоцитов) у пациентов в критическом состоянии для диагностики септических осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 17 пациентов (мужчин — 12 (70,6 %), женщин —

5 (29,4 %), средний возраст $56 \pm 3,8$ года) отделения реанимации и интенсивной терапии ГАУЗ КО ОКЦОЗШ г. Ленинска-Кузнецкого. Из них 3 пациента — с тяжелой черепно-мозговой травмой, 4 — с политравмой, 2 — с острым нарушением мозгового кровообращения по геморрагическому типу, 1 — с флегмоной, 1 — с толстокишечной непроходимостью, 1 — с парапроктитом, 4 — с тяжелой пневмонией, 1 — с острым панкреатитом.

Пациенты были распределены по группам в зависимости от наличия признаков сепсиса, которые выявляли в соответствии с критериями Сепсис-1 [8] и Сепсис-3 [21]. Пациенты с документированным сепсисом вошли в основную группу ($n = 7$). Группу сравнения составили пациенты без сепсиса ($n = 10$). Программа исследования была реализована с применением лабораторных методов исследования на 1-3-и сутки после поступления пациентов в отделение реанимации.

Образцы периферической венозной крови, собранные в пробирки с антикоагулянтом K_3 ЭДТА (Becton Dickinson), исследовали на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex Co., Япония) в течение 2 часов после сбора проб.

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).

В одновременно полученных образцах сыворотки крови определяли концентрации С-реактивного белка (С-РБ) иммунотурбидиметрическим методом и прокальцитонина (ПКТ) иммунохимическим методом на Cobas 6000 (Roche, Швейцария).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы «IBM SPSS Statistics 20». Распределение значений оценивали с помощью визуальной оценки частотных гисто-

грамм. Поскольку большая часть данных имела распределение, отличное от нормального, результаты представлены как (Me) (LQ-UQ), где Me — медиана, (LQ-UQ) — интерквартильный размах (LQ — 25 %, UQ — 75 %).

Различия между группами по количественным признакам выявляли с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Описание корреляционных связей между признаками осуществляли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ).

Исследование одобрено этическим комитетом ГАУЗ КО ОКЦОЗШ и соответствовало Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилам клинической практики в Российской Федерации», утвержденным приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования обнаружены закономерные различия между группами по уровням ПКТ и С-РБ: у пациентов основной группы концентрации данных биомаркеров в 6,5 и 2,7 раза соответственно превышали таковые у пациентов группы сравнения, что подтверждало установленный диагноз сепсиса (табл. 2). В то же время по общему количеству лейкоцитов, нейтрофилов и незрелых гранулоцитов группы не отличались. При этом анализ результатов расширенных параметров воспаления показал, что развитие воспалительной реакции у пациентов в критическом состоянии основной группы характеризовалось более высокой, чем у пациентов группы сравнения, интенсивностью реактивности нейтрофилов (NEUT-RI) (на 37,1 %, $p < 0,001$) при неизменных показателях NEUT-GI. Одновременно отмечали незначительное увеличение числа лимфоцитов, синтезирующих антитела (AS-LYMP), что является свидетельством течения бактериальной инфекции.

Таблица 2
Лабораторные показатели воспаления у пациентов в критическом состоянии
Table 2
Laboratory values of inflammation in critically ill patients

	Основная группа Main group (n = 7)	Группа сравнения Comparison group (n = 10)	p
Лейкоциты, абс. 10 ⁹ /л Leukocytes, abs. 10 ⁹ /l	10.6 (7.30-4.81)	14.4 (12.46-16.88)	0.88
Нейтрофилы, абс. 10 ⁹ /л Neutrophils, abs. 10 ⁹ /l	9.6 (6.42-12.77)	11.4 (9.55-14.38)	0.23
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	88 (86.3-90.5)	83 (78.3-87.7)	0.043
IG, абс., 10 ⁹ /л IG, abs., 10 ⁹ /l	0.15 (0.070-0.250)	0.12 (0.080-0.187)	0.364
IG, %	1.7 (0.80-3.30)	0.8 (0.57-1.15)	0.07
NEUT-RI, FI	73 (63.9-80.1)	53 (61.8-55.0)	< 0.001
NEUT-GI, SI	154 (148.7-159.3)	155 (151.2-160.2)	0.813
AS-LYMP, абс. 10 ⁹ /л AS-LYMP, abs. 10 ⁹ /l	0.03 (0.020-0.070)	0 (0.0-0.0)	0.01
AS-LYMP, %	0.3 (0.10-0.70)	0 (0.0-0.0)	0.01
RE-LYMP, абс. 10 ⁹ /л RE-LYMP, abs. 10 ⁹ /l	0.08 (0.050-0.12)	0.15 (0.020-0.21)	0.364
RE-LYMP, %	0.8 (0.50-1.00)	1.0 (0.17-1.67)	0.536
Прокальцитонин, нг/мл Procalcitonin, ng/ml	3.9 (0.90-56.36)	0.6 (0.32-0.78)	0.001
C-РБ, мг/л CRP, mg/l	282 (198.9-384.1)	103 (96.5-108.2)	< 0.001

Примечание: IG – незрелые гранулоциты; NEUT-RI – интенсивность реактивности нейтрофилов; NEUT-GI – интенсивность зернистости нейтрофилов; FI – интенсивность флюоресценции; SI – интенсивность рассеивания; AS-LYMP – антитела-синтезирующие лимфоциты; RE-LYMP – реактивные лимфоциты; C-РБ – C-реактивный белок.

Note: IG – immature granulocytes; NEUT-RI – intensity of responsiveness of neutrophils; NEUT-GI – intensity of granulosity of neutrophils; FI – fluorescence intensity; SI – spattering intensity; AS-LYMP – antibodies which synthesize lymphocytes; RE-LYMP – reactive lymphocytes; CRP – C-reactive protein.

При проведении корреляционно-го анализа выявлены сильные прямые корреляционные связи между уровнями NEUT-RI, ПКТ и C-РБ (коэффициенты ранговой корреляции Спирмена составили соответственно $\rho = 0,642$, $\rho = 0,005$ и $\rho = 0,774$, $\rho < 0,001$).

В исследовании R.J. Dinsdale с соавт. получены аналогичные результаты у пациентов с ожогами: значительное повышение NEUT-RI при развитии септических осложнений и низкая дискриминационная способность различать септических и несептических пациентов у NEUT-GI [11].

Известно, что нейтрофилы занимают главенствующее положение в антимикробной защите. При этом большую патогенную роль при сепсисе несет не общее количество нейтрофилов в кровотоке, а наличие клеточной субпопуляции, фе-

нотип и уровень активации которой стимулируют повреждение тканей. Согласно существующему определению, начало дисфункции органа является признаком сепсиса. Это может быть вызвано чрезмерной активацией комплемента и действиями нейтрофилов против хозяина, что сопровождается повреждением здоровой ткани. И, наоборот, стойкое воспаление может привести к снижению чувствительности нейтрофилов к компонентам комплемента, что, в свою очередь, может способствовать распространению инфекции [12].

Поэтому наряду с количественными показателями важна своевременная оценка функциональной активности нейтрофилов. Технологии SYSMEX XN позволяют быстро получить такую информацию, что позволяет ускорить диагностику сепсиса.

Клинический случай

Пациент Б. 61 года поступил в приемное отделение ГАУЗ КО ОКЦОЗШ г. Ленинска-Кузнецкого 06.01.2018 г. с жалобами на уплотнение и боли в перианальной области, отсутствие стула более 5 дней, общее недомогание, повышение температуры тела до 38°C. При осмотре локально определялось округлое резко болезненное образование до 10 см в диаметре. Лабораторно: лейкоцитоз с относительным и абсолютным нейтрофилезом ($16,6 \times 10^9/\text{л}$ и $14,92 \times 10^9/\text{л}$ соответственно), гипербилирубинемия (общий билирубин 42,3 мкмоль/л), гиперазотемия (креатинин – 160 мкмоль/л, мочевины – 15,2 ммоль/л).

На основании данных физикального и лабораторного обследования выставлен предварительный диагноз: «Острый гнойный пельвио-

ректальный парапроктит. Синдром интоксикации; пациент госпитализирован в хирургическое отделение № 1. При поступлении выполнена операция: вскрытие, ревизия и дренирование гнойника; назначена антибактериальная терапия (ципрофлоксацин 0,4 гр. 3 р/сут.). В дальнейшем оперативное лечение в объеме лапаротомии, лапоростомии, ревизии, некрэктомии; санации гнойного очага выполнялись неоднократно. Несмотря на проводимое лечение, состояние пациента ухудшалось, наблюдались артериальная гипотензия, одышка, снижение диуреза менее 50 мл/час, явления пареза желудочно-кишечного тракта, анемия, эпизодическая гипертермия. Лабораторно сохранялся нейтрофилез с увеличением числа незрелых гранулоцитов (09.01.2018 — $0,48 \times 10^9/\text{л}$, 11.01.2018 — $0,34 \times 10^9/\text{л}$). Одновременно отмечались изменения со стороны дополнительных параметров воспаления, свидетельствующих о течении тяжелой острой бактериальной инфекции: интенсивность реактивности нейтрофилов (NEUT-

RI) — 76,4 FI, количество антителасинтезирующих лимфоцитов (AS-LYMP) — $0,09 \times 10^9/\text{л}$.

На основании клинической картины, данных обследования больному был выставлен диагноз: «Сепсис»; для дальнейшего лечения он переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. Позднее диагноз был подтвержден уровнями прокальцитонина (2,12 нг/мл) и С-РБ (199 мг/л). Поскольку при бактериологическом исследовании отделяемого раны выделена культура *E. coli*, чувствительная к меропенему, был назначен данный антибиотик (1 гр. 3 р/сут), который в последующем заменен на комбинацию сульперазон (4 гр. 2 р/сут) + амикацин (1,5 гр. 1 р/сут).

На фоне интенсивного лечения в отделении реанимации отмечалось постепенное улучшение состояния пациента, к 26.01.2018 — состояние ближе к средней степени тяжести. Дыхание самостоятельное, адекватное, гемодинамика стабильная, диурез достаточный, явления пареза кишечника купированы (с 19.01.2018 начат энтеральный

прием жидкости с постепенным расширением, с 25.01. — назначен стол 1). Питание усваивает, перистальтика активная.

Положительной динамике состояния пациента соответствовала динамика результатов лабораторных исследований. В частности, наблюдалось уменьшение уровня прокальцитонина (26.01.2018 — 1,43 нг/мл), С-реактивного белка (92 мг/л), числа лейкоцитов, незрелых гранулоцитов, антитела-продуцирующих лимфоцитов, NEUT-RI (на рисунках 1, 2 представлены скатерограммы динамики распределения различных популяций лейкоцитов). В то же время со стороны показателя интенсивности зернистости нейтрофилов отмечалась обратная направленность: увеличение NEUT-GI с 159,7 SI (11.01.2018) до 163,9 и до 167,2 SI (17.01.2018 и 26.01.2018 соответственно), что наряду с сохраняющейся анемией можно связать с нарушениями гемопоэза вследствие истощения резервных возможностей.

Представленный пример демонстрирует, что такие показатели вос-

Рисунок 1

Скатерограмма распределения популяций лейкоцитов пациента Б. на 3-и сутки заболевания
Figure 1

The scattergram of distribution of population of leukocytes in the patient B. on the day 3 of the disease

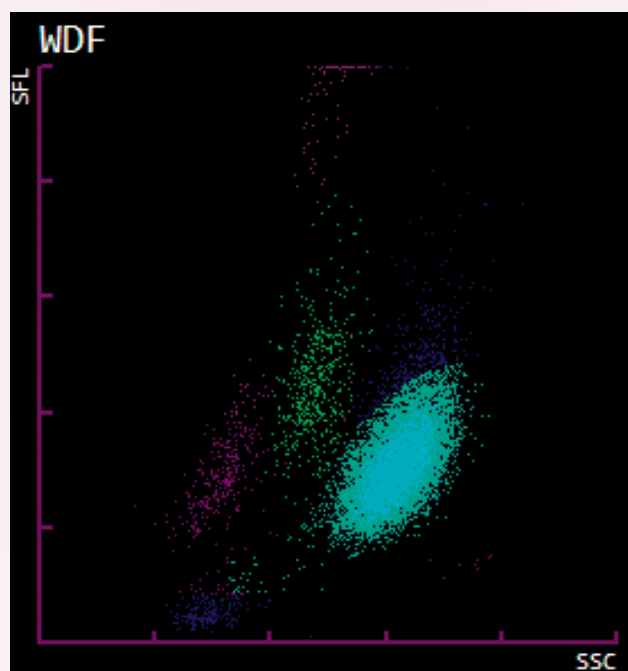
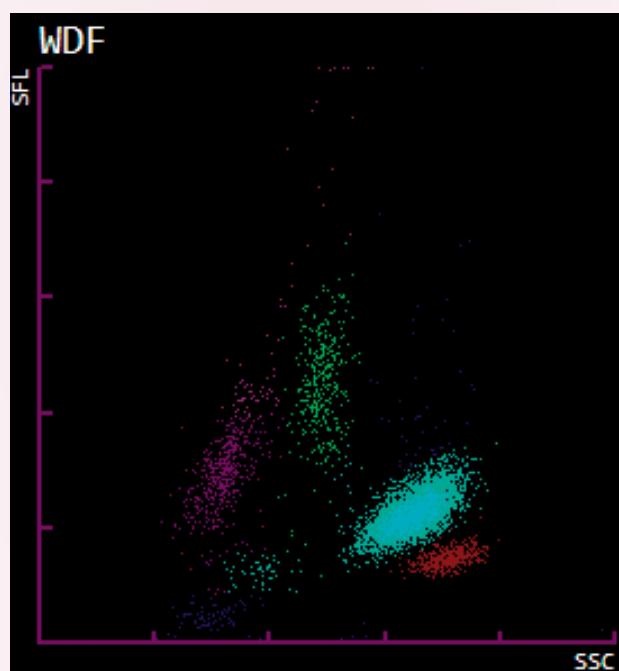


Рисунок 2

Скатерограмма распределения популяций лейкоцитов пациента Б. на 18-е сутки заболевания
Figure 2

The scattergram of distribution of population of leukocytes in the patient B. on the day 18 of the disease



паления, как количество незрелых гранулоцитов IG и интенсивность реактивности нейтрофилов NEUT-RI, доступные при выполнении общего клинического анализа крови на гематологическом анализаторе SYSMEX XN, коррелируют с тяжестью течения гнойно-септического процесса и уровнями общепризнанных маркеров воспаления (прокальцитонина и С-РБ). Это позволяет использовать данные показатели как в экспресс-диагностике сепсиса, так и в прогнозировании его исхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установленные существенные различия по показателю интенсивности реактивности нейтрофилов (NEUT-RI) у пациентов в критическом состоянии с сепсисом и без сепсиса позволяют рассматривать данный параметр как перспективный диагностический маркер сепсиса. А простота, доступность и скорость получения результата в стандартном анализе крови открывает возможности для широкого клинического использо-

вания. Ограниченность проведенного исследования предполагает дальнейшие широкомасштабные исследования.

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:

- Agadzhanian VV. Septic complications in polytrauma. *Polytrauma*. 2006; 1: 9-17. Russian (Агаджанян В.В. Септические осложнения при политравме //Политравма 2006. № 1. С. 9-17.)
- Clinical recommendations for diagnosis and treatment of severe sepsis and septic shock in medical and prophylactic facilities of Saint Petersburg. Saint Petersburg society of specialists in sepsis. SPb., 2016. 94 p. Russian (Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга /Санкт-Петербургское общество специалистов по сепсису. СПб., 2016. 94 с.)
- About the list of added and excluded categories of ICD-10: the letter by Russian Health Ministry, December 12, 2014, No.13-2/1664. Russian (О перечне добавленных и исключенных рубрик МКБ-10: письмо МЗ РФ от 05.12.2014 № 13-2/1664.)
- Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Agadzhanian VV. Blood lactate level as a predictor of mortality in patients with polytrauma. *Polytrauma*. 2016; 4: 53-58. Russian (Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Агаджанян В.В. Уровень лактата в крови как прогностический фактор летальности у пациентов с политравмой //Политравма. 2016. № 4. С. 53-58.)
- Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Petukhova OV, Zhevlakova YuA. Time course of lipopolysaccharide-binding protein and lactate of blood in patients with polytrauma. *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.)
- Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Petukhova OV et al. Predictive significance of inflammatory markers, lipopolysaccharide-binding protein and lactate in development of sepsis in patients with polytrauma. *Polytrauma*. 2014; 3: 15-23. Russian (Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В. и др. Прогностическая значимость маркеров воспаления, липополисахаридсвязывающего протеина и лактата в развитии сепсиса у пациентов с политравмой //Политравма. 2014. № 3. С. 15-23.)
- 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 ценность аполипопротеинов А1 и В (apoA1 и apoB) в развитии сепсиса у пациентов с политравмой //Политравма. 2016. № 4. С. 15-22.)
- American college of chest physicians/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.
- Buoro S, Mecca T, Azzarà G, Esposito SA, Seghezzi M, Vavassori M et al. Extended leukocyte differential count and C-reactive protein in septic patients with liver impairment: diagnostic approach to evaluate sepsis in intensive care unit. *Ann. Transl. Med*. 2015; 3 (17): 244.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. Surviving sepsis campaign guidelines committee including the pediatric subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013; 41(2): 580-637.
- Dinsdale RJ, Devi A, Hampson P, Wearn CM, Bamford AL, Hazeldine J et al. Changes in novel haematological parameters following thermal injury: A prospective observational cohort study. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 3211.
- Halbgebauer R, Schmidt CQ, Karsten CM, Ignatius A, Huber-Lang M. Janus face of complement-driven neutrophil activation during sepsis. *Semin Immunol*. 2018; Feb 14. pii: S1044-5323(17)30117-3. doi: 10.1016/j.smim.2018.02.004.
- Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015; 372(17): 1629-1638.
- Larsen FF, Petersen JA. Novel biomarkers for sepsis: anarrative review. *Eur J Intern Med*. 2017; 45: 46-50.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003; 29(4): 530-538.
- Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2012; (12): 919-924.
- Park SH, Park CJ, Lee BR, Nam KS, Kim MJ, Han MY et al. Sepsis affects most routine and cell population data (CPD) obtained using the Sysmex XN-2000 blood cell analyzer: neutrophil-related CPD NE-SFL and NE-WY provide useful information for detecting sepsis. *Int J Lab Hematol*. 2015; 37(2):190-198.
- Rohde JM, Odden AJ, Bonham C, Kuhn L, Malani PN, Chen LM et al. The epidemiology of acute organ system dysfunction from severe sepsis outside of the intensive care unit. *J Hosp Med*. 2013; (8): 243-247.
- Shashikumar SP, Stanley MD, Sadiq I, Li Q, Holder A, Clifford GD et al. Early sepsis detection in critical care patients using multiscale blood pressure and heart rate dynamics. *J Electrocardiol*. 2017; 50(6): 739-743.

20. Simpson SQ. SIRS in the Time of Sepsis-3. *Chest*. 2018; 153(1): 34-38.
21. 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.
22. Stiel L, Delabranche X, Galois AC, Severac F, Toti F, Mauvieux L et al. Neutrophil Fluorescence: A New Indicator of Cell Activation During Septic Shock-Induced Disseminated Intravascular Coagulation. *Crit Care Med*. 2016; 44(11): e1132-e1136.
23. Torio CM, Andrews RM. National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by payer, 2011. Statistical Brief #160. Health-care Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. 2013. Aug. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169005/>.
24. Urrechaga E, Bóveda O, Aguirre U. Role of leucocytes cell population data in the early detection of sepsis. *J Clin Pathol*. 2018; 71(3):259-266.
25. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. ICON investigators. assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014; 2(5): 380-386.
26. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013; 381(9868): 774-775.

Сведения об авторах:

Устьянцева И.М., д.б.н., профессор, заместитель гл. врача по клинической лабораторной диагностике, ГАУЗ КО «Областной клинический центр охраны здоровья шахтеров», г. Ленинск-Кузнецкий, Россия; заместитель руководителя отдела политравмы, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия.

Хохлова О.И., д.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, ГАУЗ КО «Областной клинический центр охраны здоровья шахтеров», г. Ленинск-Кузнецкий, Россия.

Голошумов Н.П., врач анестезиолог-реаниматолог, отделение реанимации и интенсивной терапии, ГАУЗ КО «Областной клинический центр охраны здоровья шахтеров», г. Ленинск-Кузнецкий, Россия.

Агаджанян В.В., д.м.н., профессор, главный врач ГАУЗ КО «Областной клинический центр охраны здоровья шахтеров», г. Ленинск-Кузнецкий, Россия; руководитель отдела политравмы, главный научный сотрудник, ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия.

Адрес для переписки:

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

Тел: +7 (384-56) 2-38-88; 2-39-90; 9-55-13

E-mail: irmaust@gnkc.kuzbass.net

Information about authors:

Ustyantseva I.M., doctor of biological science, professor, deputy chief physician of clinical laboratory diagnostics, Regional Clinical Center of Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Russia; deputy chief of polytrauma department, senior researcher, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, Russia.

Khohlova O.I., MD, PhD, physician of clinical laboratory diagnostics, Regional Clinical Center of Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Russia.

Goloshumov N.P., anesthesiologist-intensivist, intensive care unit, Regional Clinical Center of Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Russia.

Agadzhanian V.V., MD, PhD, professor, chief physician of Regional Clinical Center of Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Russia; chief of polytrauma department, chief researcher, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, Russia.

Address for correspondence:

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

Tel: +7 (384-56) 2-38-88; 2-39-90; 9-55-13

E-mail: irmaust@gnkc.kuzbass.net