

УДК 616.62-022.1:616.155.294:616.155.3]-02-036.88
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-116-125>

Показатели лейкоцитарного роста кроветворения и тромбоцитопения в ранние сроки развития уросепсиса как потенциальные предикторы летального исхода у госпитализированных пациентов

Федосенко С.В., Родионова Ю.О., Иванова А.И., Аржаник М.Б., Семенова О.Л.,
Нестерович С.В., Старовойтова Е.А., Зима А.П., Винокурова Д.А., Камалтынова Е.М.,
Калюжин В.В.

*Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

РЕЗЮМЕ

Цель. Выполнение сравнительного анализа показателей лейкоцитарного роста гемопоэза и уровня тромбоцитов в периферической крови с оценкой характера их изменений в первые 48 ч от момента верификации уросепсиса (УС) у госпитализированных пациентов в зависимости от исхода болезни.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное сравнительное исследование 40 пациентов с УС, разделенных на группу умерших ($n = 10$) и выживших ($n = 30$). Наряду с полным клиническим и параклиническим обследованием, принятым в урологической клинике при подозреваемом (подтвержденном) сепсисе, исходно в момент верификации УС и через 48 ч проводилась дифференцированная оценка в периферической крови форменных элементов лейкоцитарного гемопоэтического роста и тромбоцитов, включающая подсчет числа незрелых гранулоцитов, исследование интенсивности нейтрофильной зернистости (NEUT-GI) и реактивности (NEUT-RI) нейтрофилов, а также среднего объема тромбоцитов (MPV).

Результаты. Исходно уровень органной дисфункции, оцененный по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), у умерших пациентов был значимо выше, чем у выживших (6 баллов vs 3 баллов соответственно; $p = 0,001$). Группа умерших отличалась более низкими уровнем тромбоцитов и моноцитов. ROC-анализ с расчетом AUC (площадь под кривой) позволил выявить следующие потенциальные предикторы летального исхода при УС: доля моноцитов от общего числа лейкоцитов исходно $\leq 5,5\%$ (AUC 0,732; $p = 0,032$), доля эозинофилов от общего числа лейкоцитов исходно $\leq 0\%$ (AUC 0,756; $p = 0,011$) и абсолютное число эозинофилов исходно $\leq 0,01 \times 10^9/\text{л}$ (AUC 0,802; $p = 0,009$), абсолютное число базофилов исходно $\leq 0,03 \times 10^9/\text{л}$ (AUC 0,718; $p = 0,028$), NEUT-GI исходно $\leq 153,2$ единицы интенсивности флуоресценции (ИФ) (AUC 0,754; $p = 0,021$), NEUT-RI исходно $\leq 59,3$ ИФ (AUC 0,737; $p = 0,024$) и их увеличение через 48 ч на более чем 0,9 ИФ (AUC 0,852; $p = 0,001$) или на более чем 1,34% (AUC 0,844; $p = 0,003$), уровень тромбоцитов исходно $\leq 144 \times 10^9/\text{л}$ (AUC 0,762; $p = 0,007$) и через 48 ч $\leq 174 \times 10^9/\text{л}$ (AUC 0,769; $p < 0,007$).

Заключение. Оценка уровня тромбоцитов, а также показателей лейкоцитарного роста гемопоэза, включая параметры, характеризующие активацию нейтрофилов (NEUT-RI, NEUT-GI), в первые 48 ч от момента диагностики септического состояния может быть полезной при прогнозировании летального исхода у пациентов с УС.

Ключевые слова: уросепсис, летальный исход, NEUT-GI, NEUT-RI, незрелые ретикулоциты, MPV, лимфопения, тромбоцитопения, анемия

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

✉ Иванова Анастасия Игоревна, nastya-170502@mail.ru

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (решение №8616/1 от 29.03.2021).

Для цитирования: Федосенко С.В., Родионова Ю.О., Иванова А.И., Аржаник М.Б., Семенова О.Л., Нестерович С.В., Старовойтова Е.А., Зима А.П., Винокурова Д.А., Камалтынова Е.М., Калюжин В.В. Показатели лейкоцитарного роста кроветворения и тромбоцитопения в ранние сроки развития уросепсиса как потенциальные предикторы летального исхода у госпитализированных пациентов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(3):116–125. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-116-125>.

Parameters of leukopoiesis and thrombocytopenia in early urosepsis as potential predictors of a lethal outcome in hospitalized patients

Fedosenko S.V., Rodionova Yu.O., Ivanova A.I., Arzhanik M.B., Semenova O.L., Nesterovich S.V., Starovoitova E.A., Zima A.P., Vinokurova D.A., Kamaltynova E.M., Kalyuzhin V.V.

*Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To perform a comparative analysis of leukopoiesis parameters and platelet count in peripheral blood with evaluation of their changes in the first 48 hours from urosepsis (US) verification in hospitalized patients depending on the outcome of the disease.

Materials and methods. A retrospective comparative study included 40 patients with US divided into a group of deceased ($n = 10$) and a group of recovered ($n = 30$) individuals. Along with a full clinical and paraclinical examination, which is a routine practice in the urology clinic in case of suspected (confirmed) sepsis, we performed a differentiated assessment of leukopoiesis and platelet count in peripheral blood at baseline (at the moment of US verification) and 48 hours after US verification. The assessment included determination of the immature granulocyte count, investigation of neutrophil granularity intensity (NEUT-GI) and neutrophil reactivity intensity (NEUT-RI), and measurement of the mean platelet volume (MPV).

Results. The baseline level of organ dysfunction graded by the SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score was significantly higher in deceased patients than in survivors (6 points vs. 3 points, respectively; $p = 0.001$). The group of the deceased was characterized by lower platelet and monocyte levels. The ROC analysis with the calculation of area under the curve (AUC) identified the following potential predictors of a lethal outcome in US: proportion of monocytes from the total leukocyte count at baseline $\leq 5.5\%$ (AUC 0.732, $p = 0.032$), proportion of eosinophils from the total leukocyte count at baseline $\leq 0\%$ (AUC 0.756, $p = 0.011$), absolute eosinophil count at baseline $\leq 0.01 \times 10^9/l$ (AUC 0.802, $p = 0.009$), absolute basophil count at baseline $\leq 0.03 \times 10^9/l$ (AUC 0.718, $p = 0.028$), NEUT-GI at baseline ≤ 153.2 scatter intensity (SI) units (AUC 0.754, $p = 0.021$), NEUT-RI at baseline ≤ 59.3 SI units (AUC 0.737, $p = 0.024$) and their increase after 48 hours by > 0.9 SI units (AUC 0.852, $p = 0.001$) or by $> 1.34\%$ (AUC 0.844, $p = 0.003$), platelet count at baseline $\leq 144 \times 10^9/l$ (AUC 0.762, $p = 0.007$) and after 48 hours $\leq 174 \times 10^9/l$ (AUC 0.769, $p < 0.007$).

Conclusion. The assessment of the platelet count and leukopoiesis parameters, including the ones characterizing neutrophil maturation (NEUT-RI, NEUT-GI), in the first 48 hours from US verification, can be effective predictors of a lethal outcome in patients with US.

Keywords: urosepsis, lethal outcome, NEUT-GI, NEUT-RI, immature reticulocytes, MPV, lymphopenia, thrombocytopenia, anemia

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at Siberian State Medical University (Protocol No. 8616/1 of 29.03.2021).

For citation: Fedosenko S.V., Rodionova Yu.O., Ivanova A.I., Arzhanik M.B., Semenova O.L., Nesterovich S.V., Starovoitova E.A., Zima A.P., Vinokurova D.A., Kamaltynova E.M., Kalyuzhin V.V. Parameters of leukopoiesis and thrombocytopenia in early urosepsis as potential predictors of a lethal outcome in hospitalized patients. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(3):116–125. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-116-125>.

ВВЕДЕНИЕ

Уросепсис (урогенный сепсис, УС) характеризуется клиническими проявлениями инфекции мочевыводящих путей (МВП) и (или) мужских половых органов, которые осложняются развитием острой системной органной дисфункции. Распространенность УС среди всех случаев сепсиса значительно варьирует и составляет от 9 до 31% [1].

Вне зависимости от уровня поражения обструкция МВП является основным фактором риска развития УС. По данным ретроспективного исследования R.S. Hotchkiss и соавт. (2003), данный фактор риска ассоциировался с развитием УС у мужчин в 78%, а у женщин – в 54% случаев [2]. При этом чаще всего данное осложнение развивается у женщин (примерно в 2/3 случаев) [3, 4].

Помимо высокой распространенности, проблема УС также актуальна из-за высокой смертности пациентов, которая может достигать 30–49% [5].

Диагностика УС основывается на обнаружении инфекции МВП и (или) мужских половых органов в сочетании с острой органной дисфункцией, определенной с помощью шкалы последовательной оценки органной недостаточности (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA). Шкала SOFA является важным инструментом для оценки риска смерти, прогнозирования длительности госпитализации, а также пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [6]. Так, при уровне SOFA 2 балла и более риском летальности оценивается в 10% и более [4]. Однако в реальной клинической практике по-прежнему остается актуальным поиск надежных биомаркеров и критериев для динамической оценки состояния пациентов в ранние сроки, в первые 24–48 ч, развития УС. Это необходимо для определения пациентов с высоким риском летального исхода и своевременного фармакотерапевтического подхода для их спасения.

Целью исследования послужило выполнение сравнительного анализа лейкоцитарного роста гемопозза и уровня тромбоцитов в периферической крови с оценкой характера их изменений в первые 48 ч от момента верификации УС у госпитализированных пациентов в зависимости от исхода болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании протокола исследования, согласованного локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (решение №8616/1 от 29.03.2021), выполнено ретроспективное сравнительное исследование, включившее данные 40 пациентов с УС, госпитализированных в экстренном (с острой инфекцией) или плановом порядке (с последующим развитием инфекционного осложнения) в урологическое отделение клиник ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в период с 01.01.2019 по 30.04.2023 (сплошная выборка). В рамках исследования сформированы две группы сравнения в зависимости от исхода госпитализации (выписка из стационара или наступление летального исхода) для динамической оценки клинико-anamnestических и лабораторных параметров в ранние сроки развития септического состояния (первые 48 ч) с целью определения их связи с исходом заболевания.

В исследование включены данные пациентов с подтвержденной бактериальной инфекцией МВП и значением оценки по так называемой быстрой шкале SOFA (qSOFA) не меньше 2 баллов, а также с наличием полной информации о заболевании и интересующих клинико-лабораторных показателях, изложенной в медицинской карте стационарного больного и в информационной регистрационной системе, используемой медицинским учреждением.

В ходе исследования проанализированы сведения о характере, сроках и исходе госпитализации, антропометрические данные. У всех пациентов регистрировали значения оценки по шкалам qSOFA и SOFA, длительность септического состояния, данные о нахождении пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Выполнена динамическая оценка (в момент верификации септического состояния и через 48 ч) стандартных показателей тромбоцитарного и лейкоцитарного ростков кроветворения в периферической крови, включающая дифференцированный подсчет форменных элементов крови и нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (NLR). Использование расширенной версии программного обеспечения гематологического анализатора Sysmex XN-1000 (Sysmex, Германия) позволило дополнительно оценить такие показатели, как коли-

чество незрелых гранулоцитов (IG), интенсивность нейтрофильной зернистости (NEUT-GI), интенсивность реактивности нейтрофилов (NEUT-RI), средний объем тромбоцитов (MPV), тромбоцит (PCT), процентное содержание реактивных (RE-LYMP) и антитело-синтезирующих (AS-LYMP) лимфоцитов.

Статистический анализ выполнен при помощи программы StatSoft Statistica 12.5. Описание количественных показателей проведено с указанием медианы, первого и третьего квартилей ($Me (Q_1; Q_3)$). Качественные показатели описаны с указанием абсолютных и относительных частот (n (%)). Сравнение количественных и качественных показателей независимых выборок проводится с использованием U -критерия Манна – Уитни и точного критерия Фишера. Сравнение количественных показателей зависимых выборок осуществлялось при помощи критерия Вилкоксона. ROC-анализ был проведен с помощью пакета MedCalc, Version 18.9.1. Оценивалась площадь под кривой (AUC) с 95%-м доверительным интервалом (ДИ), точка разделения по критерию Йодена, чувствительность и специфичность для этой точки. Результаты считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-anamnestическая характеристика групп сравнения

В соответствии с протоколом в исследование были включены 40 пациентов обоего пола: 21 (53,0%) женщина и 19 (47,0%) мужчин. В зависимости от исхода заболевания (выписка из стационара или наступление летального исхода) сформированы две группы сравнения: группа 1 ($n = 30$) – пациенты с благоприятным исходом госпитализации («выжившие»), группа 2 ($n = 10$) – пациенты с летальным исходом госпитализации («умершие»).

Большинство ($n = 38, 95,0\%$) из включенных в исследование пациентов госпитализированы в урологическое отделение СибГМУ в экстренном порядке. Два пациента (5,0%) поступили в стационар в плановом порядке для оперативного лечения мочекаменной болезни и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, однако впоследствии у них развилась инфекция, осложненная сепсисом.

Возраст пациентов составил 64,5 (48,0; 75,0) года. Отмечено, что пациенты в группе с летальным исходом относились к более старшей возрастной группе – 77 (65; 83) лет, чем пациенты, выписанные из стационара с благоприятным исходом – 60 (34; 75) лет, $p = 0,026$.

Группы пациентов не отличались по сроку выявления септического состояния, составившего в группе выживших пациентов 3,0 (1,0; 6,0) дня и в группе

умерших – 2,5 (1,0; 6,0) дня от начала госпитализации ($p = 0,775$). Перевод в ОРИТ потребовался 20 пациентам (50% от общего числа), среди которых доля умерших пациентов достигла 50% ($n = 10$).

Анализируя причины, приведшие к развитию УС, установили, что у 24 пациентов был выявлен острый необструктивный ($n = 17$) или обструктивный ($n = 8$) пиелонефрит, у семи пациентов – карбункул почки, три пациента наблюдались по поводу хронического двустороннего пиелонефрита, двое были госпитализированы с абсцессом почки и один пациент – с флегмоной почки и забрюшинного пространства. Оперативное лечение выполнено 30 (75%) пациентам, при этом в группе умерших пациентов хирургические вмешательства выполнены девяти пациентам из десяти (90%). При анализе данных выделены пять пациентов с инфекцией, напрямую связанной с оказанием медицинской помощи. Так, у трех больных верифицирована катетер-ассоциированная инфекция МВП, у двух пациентов – инфекция МВП, возникшая после оперативного вмешательства.

При сборе анамнеза регистрировали наличие сопутствующей патологии. Так, ишемическая болезнь сердца зарегистрирована у 12 (30%) пациентов, острый инфаркт миокарда в анамнезе – 6 (15%), острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе – 6 (15%), сахарный диабет – 7 (17,5%), хроническая сердечная недостаточность 2–3-й стадии – 9 (22,5%), бронхиальная астма – 2 (5%), хроническая обструктивная болезнь легких – 3 (7,5%) больных. ВИЧ-инфекция наблюдалась у 2 (5%), хронические заболевания почек – 8 (20%) пациентов, инъекционной наркоманией страдал 1 (2,5%) пациент, алкоголизмом – 2 (5%) больных. Также у 7 (17,5%) пациентов, включенных в данное исследование, были зарегистрированы актуальные онкологические заболевания. Статистически значимо группы отличалась только по наличию гипертонической болезни, которая зарегистрирована у 15 (50%) выживших пациентов и 9 (90%) больных из группы умерших ($p = 0,032$).

По данным рентгенографии органов грудной клетки, появление инфильтративных изменений в легочной паренхиме в период нахождения в стационаре обнаружено у 7 (23,3%) пациентов с благоприятным исходом госпитализации и у 2 (20%) умерших пациентов. Данные изменения на рентгенограмме с соответствующими клиническими проявлениями зарегистрированы через 48 ч и более от момента госпитализации, в связи с чем диагностирована нозокомиальная пневмония, развитие которой связывали с прогрессирующим течением основного заболевания и (или) проведением инвазивной респираторной поддержки [7].

Развитие инфекции МВП характеризовалось обнаружением лейкоцитурии и бактериурии по данным общеклинического анализа мочи у 100% пациентов. Всем пациентам в момент выявления сепсиса выполнялись бактериологические (культуральные) исследования крови и мочи. Установлено, что инфекция МВП у всех обследованных пациентов была вызвана одним возбудителем, наиболее часто из семейства Enterobacteriaceae. Основным возбудителем являлись *Escherichia coli* (у 73 % пациентов) и *Enterococcus faecium* (в 13% случаев), гораздо реже (не более чем в 1 случае) – *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и др. Позитивная гемокультура получена у 3 (7,5%) пациентов: *Klebsiella pneumoniae* идентифицирована у 1 пациента, *Escherichia coli* – у 1 пациента и *Enterococcus faecium* – у 1 пациента.

Группы сравнения не отличались значимо по выбору препаратов для стартовой антибиотикотерапии (АБТ), проведение которой было основано на стратификации пациентов по наличию факторов антибиотикорезистентности и соответствовало актуальным клиническим рекомендациям [8]. Так, амоксициллин (клавулановую кислоту) получали 5 (12,5%) пациентов, цефуроксим – 1 (2,5%), цефтаксим – 12 (30%), цефтриаксон – 3 (7,5%), цефепим – 1 (2,5%), цефоперазон/сульбактам – 1 (2,5%), ципрофлоксацин – 6 (15%), левофлоксацин – 6 (15%), эртапенем – 3 (7,5%) и меропенем – 2 (5%) пациента. У 33 (82,5%) пациентов потребовалась 1 (1; 2) смена антиинфекционного препарата; модификация режима АБТ в связи с ухудшением клинического течения заболевания – у 15 (37,5%) пациентов или в соответ-

ствии с результатами микробиологического исследования и теста на чувствительность к антибиотикам в ситуации сомнительной эффективности стартовой этиотропной терапии – у 18 (45%) пациентов.

На момент верификации сепсиса у пациентов с летальным исходом результат оценки по SOFA составил 6 (4; 7) баллов, в то время как у выздоровевших пациентов ее значение было значимо ниже – 3 (1; 5) балла, $p = 0,001$.

Результаты анализа гематологических показателей

Детализированный анализ гемограммы не продемонстрировал статистически значимых различий по большинству исследуемых показателей. В отличие от выздоровевших пациентов группа больных с летальным исходом отличалась тромбоцитопенией в обеих точках исследования: $235 (178; 392) \times 10^9/\text{л}$ vs $105 (82; 194) \times 10^9/\text{л}$ соответственно, исходно ($p = 0,019$) и $262 (203; 358) \times 10^9/\text{л}$ vs $101 (97; 174) \times 10^9/\text{л}$ соответственно, через 48 ч ($p = 0,058$). В то же время группы сравнения не различались значимо по таким параметрам, как средний объем тромбоцитов (MPV) и ширина распределения тромбоцитов (PDW).

Динамика наиболее значимых показателей лейкоцитарного роста периферической крови представлена в таблице. Группы сравнения характеризовались устойчивым увеличением числа нейтрофилов в первые 48 ч от момента диагностики септического состояния без значимых различий по числу зрелых и незрелых форм гранулоцитов, лимфоцитов и значению NLR (таблица).

Таблица

Динамика показателей лейкоцитарного роста периферической крови в первые 48 ч от момента верификации уросепсиса, Me (Q ₁ ; Q ₃)			
Показатель	Группа 1 – пациенты с благоприятным исходом	Группа 2 – пациенты с летальным исходом	P ₁₋₂
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, исходно	11,74 (8,15; 21,60)	10,27 (5,90; 17,80)	0,391
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, через 48 ч	10,86 (6,14; 15,63)	12,17 (10,10; 12,70)	0,942
Нейтрофилы, %, исходно	85,4 (75,2; 88,9)	88,0 (69,7; 93,2)	0,571
Нейтрофилы, %, через 48 ч	79,7 (71,3; 85,1)	85,2 (84,2; 89,3)	0,215
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л, исходно	9,27 (5,40; 18,96)	8,94 (5,20; 9,57)	0,524
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л, через 48 ч	7,91 (4,61; 13,45)	11,06 (10,25; 12,12)	0,616
NEUT-GI, ИФ, исходно	158,6 (154,1; 161,2)	152,9 (148,2; 159,2)	0,065
NEUT-GI, ИФ, через 48 ч	157,3 (151,3; 160,1)	148,4 (144,4; 154,9)	0,160
NEUT-RI, ИФ, исходно	59,2 (49,1; 62,6)	48,3 (46,9; 56,8)	0,086
NEUT-RI, ИФ, через 48 ч	56,9 (50,8; 60,5)	54,8 (47,8; 61,7)	0,670
Изменение NEUT-RI (T2-T1), ИФ	-1,65 (-3,85; 0,35)	4,15 (-0,20; 9,70)	0,033
Изменение NEUT-RI (T2-T1), ИФ, %	-3,24 (-6,92; 0,69)	7,44 (-0,49; 19,24)	0,038
Лимфоциты, %, исходно	7,3 (4,7; 16,3)	7,4 (5,5; 13,1)	0,941
Лимфоциты, %, через 48 ч	12,4 (8,2; 16,6)	8,4 (4,7; 9,0)	0,197
Лимфоциты, 10 ⁹ /л, исходно	1,12 (0,76; 1,64)	0,65 (0,60; 1,06)	0,058

Показатель	Группа 1 – пациенты с благоприятным исходом	Группа 2 – пациенты с летальным исходом	p_{1-2}
Лимфоциты, $10^9/л$, через 48 ч	1,42 (0,81; 2,01)	0,80 (0,51; 1,02)	0,175
NLR	12,84 (4,52; 21,46)	14,54 (7,39; 19,86)	0,658
NLR	6,91 (4,49; 11,62)	15,87 (5,34; 65,93)	0,345
Моноциты, %, исходно	6,0 (4,5; 7,7)	4,4 (3,1; 5,2)	0,038
Моноциты, %, через 48 ч	6,4 (4,7; 9,0)	4,3 (3,6; 6,7)	0,185
Моноциты, $10^9/л$, исходно	0,80 (0,41; 1,12)	0,55 (0,21; 0,59)	0,132
Моноциты, $10^9/л$, через 48 ч	0,69 (0,37; 0,88)	0,44 (0,44; 0,46)	0,161
Эозинофилы, %, исходно	0,4 (0,1; 1,4)	0,0 (0,0; 0,2)	0,021
Эозинофилы, %, через 48 ч	0,7 (0,3; 1,6)	0,0 (0,0; 0,0)	0,062
Эозинофилы, $10^9/л$, исходно	0,065 (0,030; 0,125)	0,010 (0,010; 0,040)	0,055
Эозинофилы, $10^9/л$, через 48 ч	0,085 (0,050; 0,155)	0,105 (0,090; 0,120)	0,531
Базофилы, %, исходно	0,3 (0,2; 0,5)	0,2 (0,1; 0,2)	0,067
Базофилы, %, через 48 ч	0,3 (0,2; 0,4)	0,6 (0,3; 0,7)	0,236
Базофилы, $10^9/л$, исходно	0,040 (0,020; 0,070)	0,025 (0,015; 0,030)	0,062
Базофилы, $10^9/л$, через 48 ч	0,030 (0,020; 0,040)	0,040 (0,010; 0,090)	0,716
IG, %, исходно	0,90 (0,50; 2,65)	1,70 (0,50; 2,70)	0,562
IG, %, через 48 ч	0,75 (0,40; 2,55)	0,50 (0,15; 4,10)	0,509
IG, $10^9/л$, исходно	0,11 (0,04; 0,60)	0,49 (0,08; 0,77)	0,349
IG, $10^9/л$, через 48 ч	0,08 (0,03; 0,25)	0,17 (0,06; 0,57)	0,693

Примечание. ИФ – интенсивность флуоресценции.

Отметим, что исходно группа пациентов с летальным исходом отличалась более низким относительным содержанием моноцитов и эозинофилов в крови. При этом число эозинофилов в этой группе на момент установления сепсиса фактически приблизилось к нулю, составив 10 кл/мкл (см. таблицу).

В рамках исследования выполнена оценка интенсивности реактивности нейтрофилов (NEUT-RI). Несмотря на то что исходно и через 48 ч от момента верификации сепсиса группы сравнения значимо не отличались, характер изменения данного показателя в первые 2 сут в группах был разнонаправленным ($p < 0,05$). Так, в группе пациентов с летальным исходом значение NEUT-RI выросло почти на 7,5%, в то время как в группе с благоприятным исходом госпитализации снизилось более чем на 3% (см. таблицу).

Верификация потенциальных ранних предикторов летальности при УС методом ROC-анализа

Предикторами неблагоприятного исхода при УС могут быть:

– доля моноцитов от общего числа лейкоцитов исходно 5,5% и менее с чувствительностью 88,9% и специфичностью 57,1% (AUC 0,732; 95%-й ДИ (0,561; 0,864), $p = 0,032$);

– доля эозинофилов от общего числа лейкоцитов исходно 0% и более с чувствительностью 66,67% и специфичностью 82,14% (AUC 0,756; 95%-й ДИ (0,587; 0,882), $p = 0,011$) и абсолютное число эози-

нофилов исходно $0,01 \times 10^9/л$ и менее с чувствительностью 75,0% и специфичностью 83,3% (AUC 0,802; 95%-й ДИ (0,609; 0,927), $p = 0,009$);

– абсолютное число базофилов исходно $0,03 \times 10^9/л$ и менее с чувствительностью 87,5% и специфичностью 66,7% (AUC 0,718; 95%-й ДИ (0,540; 0,856), $p = 0,028$);

– интенсивность нейтрофильной зернистости (NEUT-GI) исходно 153,2 ИФ и менее с чувствительностью 66,7% и специфичностью 79,0% (AUC 0,754; 95%-й ДИ (0,543; 0,903), $p = 0,021$);

– интенсивность реактивности нейтрофилов (NEUT-RI) исходно 59,3 ИФ и менее с чувствительностью 100,0% и специфичностью 47,4% (AUC 0,737; 95%-й ДИ (0,524; 0,891), $p = 0,024$), а также увеличение данного показателя через 48 ч на более чем 0,9 ИФ с чувствительностью 75,0% и специфичностью 87,5% (AUC 0,852; 95%-й ДИ (0,623; 0,969), $p = 0,001$) или на более чем 1,34% с чувствительностью 75,0% и специфичностью 87,5% (AUC 0,844; 95%-й ДИ (0,614; 0,965), $p = 0,003$);

– уровень тромбоцитов исходно $144 \times 10^9/л$ и менее с чувствительностью 66,7% и специфичностью 82,8% (AUC 0,762; 95%-й ДИ (0,597; 0,885), $p = 0,007$) и через 48 ч $174 \times 10^9/л$ и менее с чувствительностью 80,00% и специфичностью 75,86% (AUC 0,769; 95%-й ДИ (0,593; 0,896), $p < 0,007$). Идентифицированные критические значения факторов, повышающих вероятность летального исхода, представлены на рисунке.

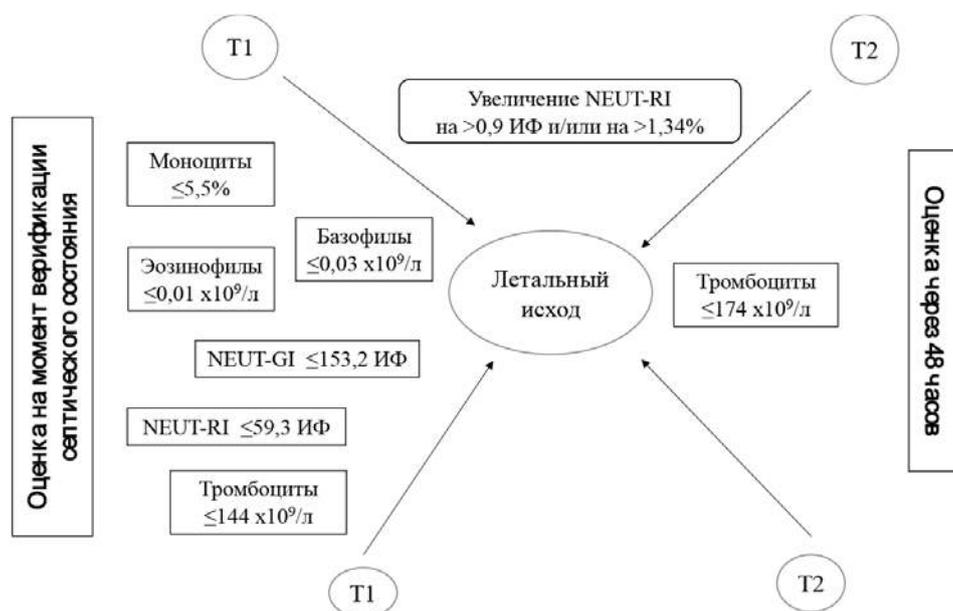


Рисунок. Факторы, ассоциированные с летальным исходом при уросепсисе: T1 – исходное значение; T2 – оценка через 48 ч

ОБСУЖДЕНИЕ

Сепсис вне зависимости от локализации источника инфекции является жизнеугрожающим состоянием и характеризуется системным воспалением с развитием дисфункции различных органов, нарушением гемодинамики и системной гипотензии, а также тканевой гипоксии. Реализация механизмов септического процесса не может не оказывать влияния на систему крови, которое наиболее часто ассоциируется с развитием коагуляционных нарушений и тромбоцитопении, а также разнонаправленными изменениями в лейкоцитарной формуле [9].

При сепсисе низкое количество тромбоцитов является хорошо известным биомаркером тяжести заболевания. В последнее время исследователи сосредоточили свое внимание на активной роли тромбоцитов в патогенезе полиорганной недостаточности и рассматривают их в качестве потенциальной терапевтической мишени при сепсисе [10]. Предполагается, что преобладающими являются периферические процессы, так называемое потребление тромбоцитов, определяемое их активацией, хемотаксисом и изоляцией в микроциркуляторном русле. Также обсуждаются иммунное разрушение и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови [11]. В данном исследовании группа умерших пациентов отличалась снижением уровня тромбоцитов крови в обеих точках исследования. Отметим, что значения тромбоцитов на момент верификации сепсиса составляли $144 \times 10^9/\text{л}$ и менее, через 48 ч – менее $174 \times 10^9/\text{л}$ и были ассоциированы с летальным исходом.

Известно, что при сепсисе инфекция запускает сложный и продолжительный ответ хозяина, в котором участвуют системы как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа. Дисбаланс в системе продукции про- и противовоспалительных иммунорегуляторных молекул, а также неадекватное вовлечение эффекторных клеток ухудшает реакцию хозяина на инфекционные агенты и вызывает повреждение тканей. Недавние исследования на пациентах с сепсисом подтвердили, что значительное истощение циркулирующих CD4+ и CD8+ лимфоцитов ассоциировано со смертельным исходом в данной группе больных [12].

В выполненном нами исследовании в первые 48 ч в обеих группах зафиксировано значительное увеличение абсолютного числа нейтрофилов. В группе пациентов с неблагоприятным исходом лечения УС отмечена тенденция к развитию абсолютной лимфоцитопении (менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$) с исходно более низким уровнем моноцитов. Количество эозинофилов в данной популяции пациентов приближалось к нулю.

Эозинопения нередко наблюдается при тяжелых непаразитарных инфекциях, характеризующихся сдвигом гемопоэза в сторону увеличения числа нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови. По данным Н. Shaaban и соавт. (2010), содержание эозинофилов менее 50 клеток/мкл с чувствительностью 81%, специфичностью 65% ассоциировалось с наличием сепсиса у взрослых [13]. В систематическом литературном обзоре отмечается, что из 39 проанализированных исследований, посвященных роли эозинофилов при сепсисе, в 11 исследованиях была

продемонстрирована связь между эозинопенией и сепсисом, а в восьми исследованиях обнаружена стойкая эозинопения через более чем 48 ч после поступления в ОРИТ. Авторы делают выводы о том, что стойкая периферическая эозинопения является маркером бактериального сепсиса и независимо связана с неблагоприятными исходами, такими как смерть или повторная госпитализация [14].

В выполненном нами исследовании в качестве предикторов летального исхода зарегистрированы исходные значения (показатели на момент верификации УС) эозинофилов – 0% и моноцитов – 5,5% и более в лейкоцитарной формуле, а также абсолютное число эозинофилов 10 клеток/мкл и менее и абсолютное число базофилов 30 кл/мкл и менее. Полученные данные в отношении прогностического значения числа базофилов в периферической крови у больных УС соотносятся с данными X. Chen и соавт. (2023), которые обнаружили, что отсутствие базофилов в крови у пациентов с сепсисом, находившихся в ОРИТ, ассоциировалось с критическим прогрессированием заболевания, положительно коррелировало с 28-дневной смертностью и служило независимым предиктором прогноза неблагоприятного исхода для данной группы больных (отношение шансов (ОШ) 3,425; 95%-й ДИ (3,717–3,165), $p < 0,001$) [15].

Моноциты играют важную роль в развитии сепсиса. Однако диагностическое и прогностическое значение изменения количества моноцитов является спорным. Некоторые авторы сообщают об увеличении количества моноцитов в периферической крови, в то время как другие описывают моноцитопению, связанную с повышенной смертностью [16, 17].

Современные возможности гематологического анализатора позволяют дополнительно оценить такие показатели, как интенсивность нейтрофильной зернистости и интенсивность реактивности нейтрофилов, обладающие, по нашему мнению, прогностическим потенциалом при сепсисе. Данные показатели являются индикаторами врожденного иммунного ответа: увеличение значения NEUT-GI отражает усиление воспалительного процесса, а NEUT-RI – метаболическую активность популяции нейтрофилов [18]. NEUT-RI потенциально может коррелировать с развитием сепсиса [19]. Так, NEUT-RI может предсказывать появление в периферической крови незрелых гранулоцитов и, таким образом, выступать в роли раннего маркера бактериальной инфекции. При этом повышение уровня NEUT-RI коррелировало с ростом концентрации иммуноглобулинов в периферической крови в течение 72 ч от развития инфекции [20]. Аналогично в исследовании R.J. Dinsdale и соавт. (2017) значение NEUT-RI было значительно

выше у пациентов с сепсисом после ожоговой травмы по сравнению с пациентами без сепсиса, что указывает на возможность ранней диагностики сепсиса [18]. В исследовании E. Mantovani и соавт. (2023) продемонстрировано, что у пациентов в ОРИТ для диагностики сепсиса NEUT-RI показал AUC $> 0,80$ и лучшую прогностическую ценность отрицательного результата, чем прокальцитонин и С-реактивный белок (87,4 против 83,9% и 86,6%, $p = 0,038$) [20].

Несмотря на то что в выполненном нами исследовании при УС исходно и через 48 ч группы сравнения по значению NEUT-RI статистически значимо не отличались, характер изменения этого показателя в первые 2 сут в группах был разнонаправленным ($p < 0,05$). Так, в группе пациентов с летальным исходом значение NEUT-RI продолжило рост с более низких значений, в то время как в группе с благоприятным исходом госпитализации наметилась тенденция к снижению показателя. При этом методом ROC-анализа выявлено, что исходная величина NEUT-RI $\leq 59,3$ ИФ, а также увеличение данного показателя через 48 ч на более чем 0,9 ИФ прогнозировали наступление летального исхода. Отметим, что исходный уровень NEUT-GI $\leq 153,2$ ИФ также был ассоциирован со смертью больных УС. Возможно, запоздалая активация нейтрофилов с относительно низким исходным уровнем зернистости при УС отражает отсроченный и неадекватный ответ на инфекцию, что может быть связано с увеличением риска летального исхода при УС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что определенные гематологические параметры могут служить предикторами летального исхода при УС. Например, было обнаружено, что низкий уровень тромбоцитов на момент верификации сепсиса и через 48 ч, а также изменение значений некоторых параметров лейкоцитарной формулы могут быть связаны с летальным исходом.

Такие параметры, как интенсивность нейтрофильной зернистости и реактивности нейтрофилов, также могут играть важную роль в прогнозировании исхода сепсиса. Их изменения в первые дни заболевания могут быть индикаторами тяжести процесса и свидетельствовать о неадекватном иммунном ответе на инфекцию.

Таким образом, гематологические параметры, изученные в данном исследовании, могут быть полезны для оценки риска летального исхода при УС и использоваться в качестве предикторов его развития. Дальнейшие исследования и клинические наблюдения могут помочь уточнить их роль в прогнозировании и лечении данной группы пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Guliciuc M., Maier A.C., Maier I.M., Kraft A., Cucuruzac R.R., Marinescu M. et al. The Urosepsis-A Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(9):872. DOI: 10.3390/medicina57090872.-
2. Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(2):138–150. DOI: 10.1056/NEJMra021333.
3. Cardoso T., Ribeiro O., Costa-Pereira A., Carneiro A. & a SACiUCI Study Group. Community-acquired and health-care-related urosepsis: a multicenter prospective study. *Crit. Care*. 2008;12(2):P8. DOI: 10.1186/cc6229.
4. Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W., Agus M.S.D., Flori H.R., Inwald D.P. et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Int. Care Med.* 2020;46(1–1):10–67. DOI: 10.1007/s00134-019-05878-6.
5. Porat A., Bhutta B.S., Kesler S. Urosepsis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
6. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., 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.
7. Shebl E., Gulick P.G. Nosocomial Pneumonia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
8. Федеральные клинические рекомендации. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. М., 2022.
9. Orfanu A.E., Popescu C., Leuştean A., Negru A.R., Tilişcan C., Aramă V. et al. The importance of haemogram parameters in the diagnosis and prognosis of septic patients. *J. Crit. Care Med. (Targu Mures)*. 2017;3(3):105–110. DOI: 10.1515/jccm-2017-0019.
10. Greco E., Lupia E., Bosco O., Vizio B., Montrucchio G. Platelets and multi-organ failure in sepsis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(10):2200. DOI: 10.3390/ijms18102200.
11. Серебряная Н.Б., Якуцени П.П. Тромбоциты в развитии сепсиса, септического шока и синдрома полиорганной недостаточности. *Медицинская иммунология*. 2020;22(6): 1085–1096. DOI: 10.15789/1563-0625-BPI-2090.
12. De Pablo R., Monserrat J., Prieto A., Alvarez-Mon M. Role of circulating lymphocytes in patients with sepsis. *Biomed. Res. Int.* 2014;2014:671087. DOI: 10.1155/2014/671087.
13. Shaaban H., Daniel S., Sison R., Slim J., Perez G. Eosinopenia: Is it a good marker of sepsis in comparison to procalcitonin and C-reactive protein levels for patients admitted to a critical care unit in an urban hospital? *J. Crit. Care*. 2010;25(4):570–575. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.03.002.
14. Al Duhailib Z., Farooqi M., Piticar J., Alhazzani W., Nair P. The role of eosinophils in sepsis and acute respiratory distress syndrome: a scoping review. *Can. J. Anaesth.* 2021;68(5):715–726. DOI: 10.1007/s12630-021-01920-8.
15. Chen X., Zhu X., Zhuo H., Lin J., Lin X. Basophils absence predicts poor prognosis and indicates immunosuppression of patients in intensive care units. *Sci. Rep.* 2023;13(1):18533. DOI: 10.1038/s41598-023-45865-y.
16. Radzyukevich Y.V., Kosyakova N.I., Prokhorenko I.R. Participation of monocyte subpopulations in progression of experimental endotoxemia (EE) and systemic inflammation. *J. Immunol. Res.* 2021;2021:1762584. DOI: 10.1155/2021/1762584;
17. Chung H., Lee J.H., Jo Y.H., Hwang J.E., Kim J. Circulating monocyte counts and its impact on outcomes in patients with severe sepsis including septic shock. *Shock*. 2019;51:423–429. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001193.
18. Dinsdale R.J., Devi A., Hampson P., Wearn C.M., Bamford A.L., Hazeldine J. et al. Changes in novel haematological parameters following thermal injury: A prospective observational cohort study. *Sci. Rep.* 2017;7(1):3211. DOI: 10.1038/s41598-017-03222-w.
19. Lee J., Gu J., Seo J.E., Kim J.W., Kim H.K. Diagnostic and prognostic values of neutrophil reactivity intensity (NEUT-RI) in pediatric systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2023;53(2):173–180.
20. Mantovani E.M.A., Formenti P., Pastori S., Roccaforte V., Gotti M., Panella R. et al. The Potential Role of Neutrophil-Reactive Intensity (NEUT-RI) in the Diagnosis of Sepsis in Critically Ill Patients: a retrospective cohort study. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(10):1781. DOI: 10.3390/diagnostics13101781.

Вклад авторов

Федосенко С.В. – разработка концепции и дизайна исследования, координация выполнения исследования, написание текста статьи, анализ литературы, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Родионова Ю.О. – составление базы данных, получение и интерпретация клинических данных. Иванова А.И. – статистическая обработка данных, интерпретация данных, написание текста статьи. Аржаник М.Б. – разработка концепции и дизайна исследования, статистическая обработка данных, интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания. Семенова О.Л. – статистическая обработка данных. Нестерович С.В. – координация выполнения исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания. Старовойтова Е.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Зима А.П. – интерпретация данных лабораторных исследований, проверка критически важного интеллектуального содержания. Винокурова Д.А., Камалтынова Е.М. – проверка критически важного интеллектуального содержания, написание текста статьи. Калюжин В.В. – анализ литературы, интерпретация данных, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Информация об авторах

Федосенко Сергей Вячеславович – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск, s-fedosenko@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6655-3300>

Родионова Юлия Олеговна – зав. отделом клинической фармакологии, врач клинический фармаколог, ассистент, кафедра факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, СибГМУ, г. Томск, rodionova.yo@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6819-6968>

Иванова Анастасия Игоревна – студент, медико-биологический факультет, СибГМУ, г. Томск, nastya-170502@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0001-7948-1665>

Аржаник Марина Борисовна – канд. пед. наук, доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск, arzh_m@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4844-9803>

Семенова Оксана Леонидовна – ст. преподаватель, кафедры медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск, oksleon@list.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6866-5020>

Нестерович Софья Владимировна – канд. мед. наук, главный врач клиник, СибГМУ, г. Томск, snesterovich@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2098-2964>

Старовойтова Елена Александровна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск, elena-starovoytova@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4281-1157>

Зима Анастасия Павловна – д-р мед. наук, профессор, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, zima2302@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-9034-7264>

Винокурова Дарья Александровна – зав. терапевтической клиникой, ассистент, кафедра факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, СибГМУ, г. Томск, vinokurovadarial@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-8422-8349>

Камалтынова Елена Михайловна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ, г. Томск, eleant21@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2234-5355>

Калужин Вадим Витальевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhinvv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

(✉) **Иванова Анастасия Игоревна**, nastya-170502@mail.ru

Поступила в редакцию 18.03.2024;
одобрена после рецензирования 03.04.2024;
принята к публикации 25.04.2024