

Савицкий А.А., Руднов В.А.

Клиническое значение эозинопении у хирургических пациентов с синдромом системной воспалительной реакции

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург;
МАУ Городская клиническая больница № 40, г. Екатеринбург

Savitskiy A.A., Rudnov V.A.

Clinical significance of eosinopenia in surgical patients with systemic inflammatory response syndrome

Резюме

Синдром СВР у хирургических больных вне зависимости от его природы наряду с классическими клинико-лабораторными проявлениями сопровождается развитием эозинопении. В наибольшей степени абсолютное количество эозинофилов (КЭ) снижается при инфекционной природе синдрома. С максимально высокой долей вероятности об инфекционном генезе СВР можно заключать при снижении КЭ менее 20 кл/мкл. Диагностическая значимость КЭ в определении генеза СВР сравнима с ПКТ и СРБ. КЭ было определено как единственный независимый прогностический фактор риска развития сепсиса. Тяжесть сепсиса и синдрома ПОН, а также риск наступления неблагоприятного исхода коррелируют со степенью выраженности эозинопении. На высокий риска неблагоприятного исхода при поступлении в стационар до хирургического вмешательства указывает КЭ ≤ 16 кл/мкл. Прогностическая значимость КЭ у пациентов с хирургическим сепсисом сопоставима с таковой ПКТ и СРВ. Определение абсолютного КЭ имеет ряд преимуществ по сравнению с СРВ и ПКТ, так как является более дешевым и простым в использовании, а также занимает меньшее количество времени для получения результатов.

Ключевые слова: эозинопения, прокальцитонин, С-реактивный протеин, биомаркер, сепсис, ССВР, прогноз исхода

Summary

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in surgical patients was accompanied by development eosinopenia regardless of its genesis in addition to the classic clinical and laboratory manifestations. The absolute eosinophil counts (AEC) was reduced by an infectious genesis of SIRS in the highest degree. We made a conclusion about the infectious genesis of SIRS with the highest probability when the AEC decreased less than 20 cells/mm³. The diagnostic significance of AEC was comparable in determining the genesis of SIRS with procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP). AEC was defined as only independent predictor of risk of sepsis. The severity of sepsis, multiple organ dysfunction syndrome and the risk of an adverse outcome correlated with the severity of eosinopenia. AEC less than 16 cells/mm³ on admission to hospital before surgery indicated a high risk of adverse outcome. The prognostic significance of AEC in surgical septic patients was comparable to the PCT and CRP. Determination of AEC had several advantages compared to PCT and CRP, as it is cheaper and simpler to use, and had the minimal time to obtain results.

Keywords: eosinopenia, procalcitonin, C-reactive protein, biomarker, sepsis, SIRS, outcome prognosis.

Введение

Сепсис является одной из наиболее распространённых причин летальности в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1]. Неспецифичность синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) создаёт заметные трудности в постановке диагноза сепсиса.

Ранняя диагностика сепсиса способствует своевременному началу целенаправленной терапии и снижению смертности [2]. К настоящему времени в качестве био-

маркёров сепсиса рассмотрено около двухсот различных эндогенных субстанций [3]. Однако, согласно позиции экспертов, ни один из них на сегодняшний день не может претендовать на роль общепризнанного идеального биомаркёра сепсиса [4].

Первая идея использовать количество эозинофилов (КЭ) в качестве диагностического показателя, уточняющего природу СВР, принадлежит К.Абиди и коллегам [5] но в исследовании не рассмотрена роль эозинопении

(ЭП) в отдельной популяции хирургических больных, для которых ранняя постановка диагноза и оперативное вмешательство являются краеугольным камнем успешного лечения. T.S.Jadeesh и коллеги оценили ЭП как прогностический маркер при перитонитах, но в исследовании не изучена диагностическая значимость КЭ в генезе ССВР и роль динамического контроля КЭ в периоперационном периоде [6].

Цель исследования - определить информационную ценность ЭП при развитии ССВР в качестве биомаркера сепсиса и показателя, отражающего тяжесть состояния и прогноз исхода у хирургических больных.

Материалы и методы

В проспективное сравнительное контролируемое исследование было включено 60 пациентов, госпитализированных в ОАР№1 ГКБ№40 г. Екатеринбурга. Все пациенты были разделены на три группы: пациенты с хирургическим сепсисом, которых в зависимости от исхода разделили на группы выживших (сепсис-выжившие) и умерших (сепсис-умершие), пациенты с послеоперационным синдромом и признаками ССВР (несептические), но без очага инфекции.

В качестве контрольной группы послужили работники различных учреждений/предприятий города Екатеринбурга, обратившиеся в консультативную поликлинику МАУ «ГКБ № 40» для прохождения периодического медицинского осмотра. В данный анализ было включено 50 человек, средний возраст которых составил $35,5 \pm 10,8$ лет ($M \pm \delta$) и колебался от 18 до 50 лет. Мужчины и женщины были в соотношении 1:1.

Критериями включения в исследование являлись: 1) возраст старше 18 лет; 2) наличие СВР; 3) установленный инициирующий фактор СВР. Критерии исключения: 1) возраст моложе 18 лет; 2) длительность пребывания в ОРИТ менее 24 часов; 3) наличие сопутствующих заболеваний с аллергическим компонентом; 4) приём глюкокортикостероидов; 5) наличие беременности и периода лактации.

О развитии сепсиса судили согласно критериям ACCP/SCCM, 1992 г. [7].

Для реализации декларированной цели и задач исследования осуществляли оценку общей тяжести состояния по шкалам APACHE-II [8] и SAPS III [9]; тяжести органной дисфункции по шкале SOFA [10]; тяжести сопутствующей патологии по шкале Charlson [11].

Исследование проводилось в 5 этапов: 1 этап - до хирургического вмешательства в хирургическом отделении и ОРИТ; 2 этап - 1-2 сут после хирургического вмешательства в ОРИТ; 3 этап - 3-7 сут после хирургического вмешательства в ОРИТ; 4 этап - 8-14 сут после хирургического вмешательства в хирургическом отделении; 5 этап - 15-30 сут после хирургического вмешательства в хирургическом отделении.

На каждом из этапов было измерено абсолютное КЭ (кл/мкл) гематологическим анализатором Cell-Dyn 3700 (Abbott Diagnostics, США), уровень СРБ (мг/л) иммунохимическим анализатором AQT90 FLEX (Radiometer, Да-

ния) и уровень ПКТ (нг/мл) системой иммуноферментного анализа mini VIDAS (BioMérieux, Франция).

Статистическую обработку проводили с помощью программы MedCalc 12-й версии. Результаты приведены в виде медианы (Me), нижнего (Q25) и верхнего (Q75) квартилей. Для анализа использовали следующие тесты: Стьюдента (t-тест), Манна – Уитни (U-тест), χ^2 , Крускала–Уолиса, парный критерий Стьюдента (paired t-test), Уилкоксона, МакНимара, ROC-анализ, относительный риск, коэффициент корреляции Спирмена (r), многофакторный анализ логистической регрессии. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При сравнении исходных характеристик пациентов мы не получили статистических различий по возрасту и полу. Обращает на себя внимание отсутствие статистической разницы по критериям ССВР, это говорит о неспецифичности данного синдрома, что создаёт заметные трудности в постановке диагноза и исключения инфекции (табл. 1).

Отметим, что ведущими нозологическими формами, приведшими к развитию сепсиса, в 75% случаев были интраабдоминальные инфекции, в остальных инфекции кожи и мягких тканей. Среди интраабдоминальных инфекций, доминировал осложнения рака толстой кишки, в виде острой кишечной непроходимости, перфорации кишки с развитием перитонита (17.5%), на 2-ом – инфицированный панкреонекроз (15%), на 3-ем – флегмонозный калькулезный холецистит и гнойно-некротический метроэндометрит (по 7.5%).

В группу лиц с послеоперационным синдромом и признаками ССВР неинфекционного генеза входили пациенты со следующими нозологиями: облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей (50%), раком толстой кишки (25%), язвенной болезнью желудка, осложненной кровотечением (15%).

Реализацию поставленной цели исследования проводили с позиций определения соответствия избранного критерия ЭП требованиям к «идеальному» биомаркёру сепсиса [12].

Информационная значимость ЭП в диагностике генеза ССВР.

Результаты проведенного анализа сравнения здоровых людей и пациентов с хирургической патологией, требующих оперативного вмешательства показали достоверные различия между группами (табл. 2).

Из таблицы видно, что у больных с хирургической патологией, требующей санации очага инфекции наблюдается предельно низкое количество эозинофилов (ЭП) по сравнению со здоровыми лицами. У пациентов с послеоперационным синдромом и признаками ССВР неинфекционного генеза (несептические) наблюдалась тенденция к снижению абсолютного количества эозинофилов (КЭ), что достоверно отличалось от здоровых людей, но при этом не приводило к развитию ЭП.

Установленное нами статистически значимое снижение КЭ у лиц с острой хирургической патологией и признаками

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Показатель	Сепсис-выжившие, n=20	Сепсис-умершие, n=20	Несептические, n=20	p
Возраст, лет, n (%)	52 (40;65)	52 (41;66)	61 (48;72)	p = 0.477
Мужской пол, n (%)	8 (40)	9 (45)	13 (65)	p = 0.211
Сайгон, балл, Ме (Q25;Q75)	2 (1;3)	5 (3;6)	1 (0;2)	p ₁ = 0.025, p ₂ = 0.234, p ₃ = 0.004
Длительность в ОРИТ, сутки, Ме (Q25;Q75)	7,1 (3.5;16.4)	3 (1.4;9.4)	1,1 (1.1;2.2)	p ₁ = 0.104, p ₂ < 0.0001, p ₃ = 0.004
SOFA, балл, Ме (Q25;Q75)	4 (2;5)	8 (6;12)	2 (1;3)	p ₁ = 0.0007, p ₂ = 0.066, p ₃ < 0.0001
APACHE II, балл, Ме (Q25;Q75)	10 (7;15)	23 (11;27)	9 (6;12)	p ₁ = 0.005, p ₂ = 0.466, p ₃ = 0.002
ССВР, критерий, Ме (Q25;Q75)	2 (2;3)	3 (2;3)	2 (2;3)	p = 0.335
SAPS III, балл, Ме (Q25;Q75)	56 (45;58)	68 (61;76)	48 (43;49)	p ₁ = 0.001, p ₂ = 0.055, p ₃ < 0.0001
PIRO, балл, Ме (Q25;Q75)	21 (16;26)	34 (21;38)	15 (12;24)	p ₁ = 0.009, p ₂ = 0.096, p ₃ = 0.0005
Частота ИВЛ, n (%)	18 (90)	20 (100)	10 (50)	p ₁ = 0.487, p ₂ = 0.014, p ₃ = 0.0004
Длительность ИВЛ, сутки, Ме (Q25;Q75)	3.5 (0.6;14.3)	2.6 (1.4;9.4)	0.3 (0.2;0.5)	p ₁ = 0.895, p ₂ = 0.002, p ₃ = 0.0002
Длительность в ЛПУ, сутки, Ме (Q25;Q75)	24.1 (16;38.1)	5.6 (2.1;15)	20.6 (14.1;29.7)	p ₁ = 0.003, p ₂ = 0.429, p ₃ < 0.0001

Примечание: p₁ - при сравнении групп сепсис-выжившие и сепсис-умершие; p₂ - при сравнении групп сепсис-выжившие и несептические; p₃ - при сравнении групп сепсис-умершие и несептические.

Таблица 2. Сравнительная оценка количества эозинофилов между здоровыми людьми и пациентами с хирургической патологией

Показатель	Септические (n = 40)	Несептические (n = 20)	Контроль (n = 50)	p
КЭ, кл/мкл, Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	7 (6; 10)	215 (178; 244)	296 (273; 316)	p ₁ < 0.0001; p ₂ < 0.0001; p ₃ < 0.0001

Примечание: p₁ - при сравнении септических и несептических пациентов; p₂ - при сравнении септических пациентов и контроля; p₃ - при сравнении несептических пациентов и контроля.

ССВР неинфекционного генеза по сравнению со здоровыми людьми можно объяснить вторичным ответом на общую стрессовую реакцию организма [13], посредством привлечения эозинофилов эндогенными глюкокортикоидными (ГКС) в поврежденные ткани [14], поскольку на мембране эозинофилов были обнаружены рецепторы к кортикоидным гормонам [15, 16]. Наряду с этим имеются исследования, в которых доказано, что эозинопения может быть связана с ингибцией миграции эозинофилов, а также угнетением эозинофилопоэза под действием ГКС [17, 18].

Изучение абсолютного КЭ, отражающего природу системной воспалительной реакции, показало, что до проведения оперативного вмешательства (1 этап) КЭ у больных с хирургическим сепсисом составило в среднем 7 кл/мкл и оказалось в тридцать раз ниже, чем у несептических больных с синдромом СВР-215 (табл. 2).

Очевидно, столь существенная разница связана с процессом миграции эозинофилов в очаг воспаления под влиянием хемотаксических факторов различного происхождения, что ведёт к накоплению эозинофилов в инфицированном участке ткани, где они оказывают своё антимикробное действие [19, 20]. Умеренное же снижение КЭ у пациентов с послеоперационным синдромом с признаками ССВР обусловлено их привлечением в зоны операционной травмы. Однако, по-видимому сама клиническая ситуация и патофизиологические изменения в тканях не требовали в данном случае их интенсивного участия в процессе клеточных реакций.

Уровень С-реактивного белка (СРБ) до оперативного вмешательства также имел статистически значимое различие между пациентами с сепсисом и несептическими больными. Так, у пациентов с сепсисом уровень СРБ

в крови составлял 256 (241; 293) мг/л, (Ме (Q25; Q75)), а у несептических больных – 58 (45; 61) мг/л, (Ме (Q25; Q75)), $p = 0.0001$. Эта же закономерность была отмечена нами у соматических больных, а также в ряде других исследований [21 - 25].

Содержание прокальцитонина (ПКТ) в крови до хирургического вмешательства аналогично демонстрировало достоверную разницу между больными с хирургическим сепсисом и несептическими пациентами. Так, у пациентов с сепсисом уровень ПКТ составил 17.55 (12.56; 18.84) нг/мл, (Ме (Q25; Q75)), а у несептических больных – 0.76 (0.62; 0.88) нг/мл, (Ме (Q25; Q75)), $p < 0.0001$.

При проведении ROC-анализа с расчётом чувствительности и специфичности программа в качестве оптимальной диагностической точки разделения (cut off) с высоким уровнем достоверности определила значение менее 20 кл/мкл. Площадь под ROC-кривой (AUC) оказалась равной 1.0 (95% ДИ 0.927 – 1.0), чувствительность (Se) – 100% (95% ДИ 89.7 – 100), а специфичность (Sp) – 100% (95% ДИ 78.2 – 100), $p < 0.0001$. Таким образом, КЭ ниже 20 кл/мкл может с максимальной долей вероятности рассматриваться в качестве маркера ССВР, связанного с инфекцией.

ROC-анализ в оценке природы ССВР у хирургических больных определил оптимальную диагностическую точку разделения (cut off) для уровня СРБ и ПКТ более 67 мг/л и 0.94 нг/мл соответственно. При этом величина площади под ROC-кривой (AUC) составила 1.0 (95% ДИ 0.912 – 1.0) и 1.0 (95% ДИ 0.914 – 1.0), Se – 100% (95% ДИ 89.7 – 100) и 100% (95% ДИ 89.7 – 100), однако нижняя граница 95% ДИ специфичности оказалась средней по значимости и составила – 100% (95% ДИ 54.1 – 100), $p < 0.0001$ и Sp – 100% (95% ДИ 59 – 100), $p < 0.0001$.

Таким образом, в популяции хирургических пациентов, в отличие от лиц с тяжёлой соматической патологией и проявлениями СВР нами обнаружена более высокая диагностическая значимость всех трёх биомаркёров – КЭ, ПКТ и СРБ.

При этом при сравнении информативной ценности КЭ, уровня СРБ и ПКТ в определении генеза ССВР у хирургических больных по методу ROC-анализа мы не обнаружили статистически значимой разницы. Во всех случаях площадь под ROC-кривой была максимальной. В результате полученных данных мы имеем основание постулировать, по крайней мере, два положения.

Во-первых, что КЭ в определении природы СВР имеет не меньшую диагностическую значимость, чем СРБ и ПКТ.

Во-вторых, с максимальной высокой долей вероятности об инфекционной природе СВР можно заключать при снижении КЭ менее 20 кл/мкл. Обнаруженная закономерность отражает наличие зависимости выраженности СВР от локализации очага инфекта, которая, в частности, могла бы быть обусловлена и этиологией сепсиса.

Подтверждением тому, являются отмеченные достоверные различия площади под ROC-кривой при сравнении между такими биомаркерами системного воспа-

ния, инициированного инфекцией, как абсолютное КЭ, уровень ПКТ, СРБ и интегральными шкалами ($p < 0.0001$).

Между тем, мы полагаем, что измерение абсолютного КЭ по сравнению с уровнем ПКТ и СРБ обладает рядом преимуществ.

Во-первых, определение абсолютного КЭ более доступно для ЛПУ, чем ПКТ и СРБ, так как рутинное исследование клинического анализа крови на современных анализаторах включает измерение эозинофилов и не требует дополнительного взятия крови, а также расширения спектра использования расходного материала в самой лаборатории.

Во-вторых, несмотря на то, что исследование абсолютного КЭ не исключает измерения других показателей, входящих в развернутый клинический анализ крови, стоимость данного анализа ниже, чем измерение СРБ или ПКТ. Так, по состоянию на 1.09.2015 года в уральском регионе РФ средняя рыночная стоимость на 100 лабораторных измерений без учета трудозатрат составляет: общего клинического анализа крови – 18.700 (13.000 – 25.000) тыс.руб., СРБ – 31.300 (25.000 – 48.000) тыс.руб., ПКТ – 188.000 (160.000 – 220.000) тыс.руб.

Исходя из этих данных можно заключить, что стоимость ОАК дешевле в 1.7 раза по сравнению с измерением СРБ и в 10 раз по сравнению с ПКТ.

В-третьих, определение абсолютного КЭ может быть выполнено на гематологических анализаторах, которые измеряют лейкоциты в 5 субпопуляциях. Существует достаточно обширный спектр таких анализаторов. В то время как, прямое количественное определение уровня СРБ и ПКТ нельзя отнести к аналогичным рутинным анализам, для их выполнения требуются специальное оборудование и наборы реактивов.

В-четвертых, время, необходимое для выполнения клинического анализа крови на современных гематологических анализаторах, составляет в среднем от 1 до 3 мин, что намного быстрее, чем при определении уровня СРБ и ПКТ. Длительность получения результата по ним определяется используемой аппаратурой и может составлять от 30 до 60 мин.

Для проведения многофакторного анализа в модель, состоящую из факторов, предсказывающих развитие сепсиса мы включили оценку по шкалам APACHE II, SOFA, PIRO, SAPS III, КЭ, уровень СРБ, ПКТ и в качестве кофакторов – пол, возраст и оценку коморбидности по шкале Charlson ($p < 0.0001$ для всей модели). В результате оказалось, что только КЭ служило независимым прогностическим фактором риска развития сепсиса из представленной модели (отношение шансов 1.13, 95 % ДИ 1.04 – 1.23, $p = 0.01$).

Информационная значимость ЭП в оценке степени тяжести состояния

С клинических позиций особый интерес представляет изменение абсолютного КЭ в зависимости от степени тяжести проявлений системного воспаления. С этой целью был проведен сравнительный анализ КЭ у пациентов с сепсисом ($n = 7$), тяжелым сепсисом ($n = 12$) и септическим шоком ($n = 21$) (табл. 3).

Таблица 3. Сравнение степени тяжести эзонопени при различных формах сепсиса

Показатель	Сепсис (n = 7)	Тяжелый сепсис (n = 12)	Септический шок (n = 21)	p
КЭ, кл/мкл, 1 этап Mc (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	18 (18; 19)	8 (8; 8)	6 (3; 6)	p ₁ = 0.0002; p ₂ < 0.0001; p ₃ = 0.0001
КЭ, кл/мкл, 2 этап Mc (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	34 (22; 42)	13 (12; 14)	5 (5; 7)	p ₁ = 0.0008; p ₂ < 0.0001; p ₃ = 0.0002
SOFA, балл, 2 этап Mc (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	1 (1; 2)	4 (4; 4)	8 (7; 10)	p ₁ = 0.0004; p ₂ < 0.0001; p ₃ = 0.0001

Примечание: p₁ – при сравнении пациентов с сепсисом и тяжелым сепсисом; p₂ – при сравнении пациентов с сепсисом и септическим шоком; p₃ – при сравнении пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Из таблицы видно, что исходное абсолютное КЭ в периферической крови до и после оперативного вмешательства коррелировало с тяжестью проявлений сепсиса, органной дисфункцией по шкале SOFA и было достоверно ниже в подгруппах пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком по сравнению с подгруппой пациентов с сепсисом без СПОН.

Представлялось также важным определение взаимосвязи КЭ с тяжестью состояния и органной дисфункции. При проведении корреляционного анализа между КЭ, индексами тяжести состояния, характеристиками ССВР и рядом других клинических и биохимических параметров, а также в сопоставлении с информационной значимости с СРБ были обнаружены следующие закономерности.

Была установлена принципиальная схожесть характера корреляционных взаимосвязей КЭ с рядом важных гомеостатических показателей. Отрицательная взаимосвязь между КЭ и содержанием СРБ (r = -0.815, p < 0.0001), ПКТ (r = -0.648, p < 0.0001) как маркеров системного воспаления показала, что изменение КЭ может также отражать направленность СВР у хирургических больных.

Снижение КЭ ассоциировалось с тяжестью общего состояния и полиорганной дисфункции. Обращают на себя внимание корреляционные взаимосвязи КЭ и интегральных шкал (APACHE II (r = -0.416, p = 0.002), SOFA (r = -0.488, p = 0.0003), SAPS III (r = -0.565, p < 0.0001), PIRO (r = -0.461, p = 0.0007).

В целом отмеченные факты, демонстрирующие взаимосвязь между выраженностью СВР, степенью органно-

системной дисфункции и КЭ, позволяют рассматривать их количественное значение в качестве критерия, отражающего тяжесть состояния пациента с сепсисом.

Информационная значимость ЭП в оценке прогноза исхода сепсиса.

После получения доказательств информационной значимости КЭ в определении природы СВР и её тяжести у пациентов с сепсисом следующим логичным шагом в цепи нашего исследования было достижение понимания прогностической возможности данного параметра.

В результате анализа нами выявлено достоверное различие в КЭ у пациентов с сепсисом в зависимости от исхода. Так, на 1 этапе КЭ среди сепсис-выживших пациентов составило 8 (7; 18) кл/мкл, а среди умерших – 6 (3; 7) кл/мкл. Уровни СРБ и ПКТ умерших и выживших больных уже в период поступления стационар до выполнения оперативного вмешательства также имели достоверные различия, что указывало на их возможность прогнозирования исхода болезни (табл. 4).

Таким образом, группа умерших пациентов демонстрировала достоверно более выраженную ЭП и высокие уровни СРБ и ПКТ, в связи с более тяжелым общим состоянием и степенью выраженности СПОН.

При динамическом исследовании после выполненного оперативного вмешательства и на фоне проводимой интенсивной терапии КЭ в группах лиц с послеоперационным синдромом и признаками ССВР наблюдалось их уменьшение до 79 кл/мкл как системная реакция организма на операционный стресс.

Таблица 4. Сравнительная оценка биомаркеров до хирургического вмешательства между группами

Показатель	Сепсис-выжившие (n = 20)	Сепсис-умершие (n = 20)	Несептические (n = 20)	p
КЭ, кл/мкл, Mc (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	8 (7; 18)	6 (3; 7)	215 (178; 244)	p ₁ = 0.002; p ₂ < 0.0001; p ₃ < 0.0001
СРБ, мг/л, Mc (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	241 (239; 243)	293 (272; 321)	58 (45; 61)	p ₁ < 0.0001; p ₂ = 0.0003; p ₃ = 0.0003
ПКТ, нг/мл, Mc (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	12.56 (8.55; 18.49)	18.84 (16.6; 29.21)	0.76 (0.62; 0.88)	p ₁ = 0.0004; p ₂ = 0.0002; p ₃ = 0.0002

Примечание: p₁ – при сравнении сепсис-выживших и сепсис-умерших пациентов; p₂ – при сравнении сепсис-выживших и несептических пациентов; p₃ – при сравнении сепсис-умерших и несептических пациентов.

Таблица 5. Динамика количества эозинофилов в группах

Этапы		Сепсис-выжившие (n = 20)	Сепсис-умершие (n = 20)	Несептические (n = 20)	p
1	КЭ, кл/мкл, Mc (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	8 (7; 18)	6 (3; 7)	215 (178; 244)	p ₁ = 0.002; p ₂ < 0.0001; p ₃ < 0.0001
2	КЭ, кл/мкл, Mc (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	11 (6; 21)	8 (6; 21)	79 (38; 85)	p ₁ = 0.726; p ₂ = 0.0001; p ₃ < 0.0001
	p	0.745	0.206	0.0005	
3	КЭ, кл/мкл, Mc (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	81 (63; 113)	8 (5; 13)	89 (75; 105)	p ₁ = 0.031; p ₂ = 0.527; p ₃ = 0.0001
	p	0.001	0.934	0.031	
4	КЭ, кл/мкл, Mc (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	166 (122; 206)	-	201 (130; 232)	p ₂ = 0.301;
	p	0.0001	-	0.008	
5	КЭ, кл/мкл, Mc (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	247 (192; 323)	-	243 (205; 319)	p ₂ = 1.0;
	p	0.001	-	0.125	

Примечание: p₁ – при сравнении сепсис-выживших и сепсис-умерших пациентов; p₂ – при сравнении сепсис-выживших и несептических пациентов, p₃ – при сравнении сепсис-умерших и несептических пациентов; p – достоверность различий по отношению к предыдущему этапу исследования.

Таблица 6. Динамика уровня С-реактивного белка в трех группах

Этапы		Сепсис-выжившие (n = 20)	Сепсис-умершие (n = 20)	Несептические (n = 20)	p
1	СРБ, мг/л, Mc (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	241 (239; 243)	293 (272; 321)	58 (45; 61)	p ₁ < 0.0001; p ₂ = 0.0003; p ₃ = 0.0003
2	СРБ, мг/л, Mc (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	234 (222; 265)	276 (234; 297)	22 (17; 25)	p ₁ = 0.251; p ₂ = 0.003; p ₃ = 0.003
	p ₄	0.186	0.652	0.031	
3	СРБ, мг/л, Mc (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	174 (150; 187)	273 (250; 375)	-	p ₁ = 0.006
	p ₄	0.031	0.438	-	

Примечание: p₁ – при сравнении сепсис-выживших и сепсис-умерших пациентов; p₂ – при сравнении сепсис-выживших и несептических пациентов, p₃ – при сравнении сепсис-умерших и несептических пациентов; p₄ – достоверность различий по отношению к предыдущему этапу исследования.

В то же время как у септических пациентов КЭ оставалось на прежнем уровне, исходно низком уровне: составляя в среднем у выживших 11 кл/мкл, а у умерших - 8 кл/мкл.

В дальнейшем КЭ увеличивалось в обеих популяциях больных вне зависимости от генеза СВР. При этом у пациентов без инфекции на фоне восстановления гомеостаза после операционного стресса и у выживших от сепсиса больных КЭ выравнивалось (сепсис-выжившие – 81 кл/мкл, несептические – 89 кл/мкл). В то время как у сепсис-умерших КЭ оставалось на прежнем уровне – 8 кл/мкл. Далее КЭ увеличивалось у пациентов с благоприятным прогнозом до физиологической нормы через 2-4 недели после хирургического вмешательства (4 и 5 этапы – сепсис-выжившие – 166 кл/мкл и 247 кл/мкл, несептические – 201 кл/мкл и 243 кл/мкл), что статистически отличается (табл. 5). Наши данные динамики КЭ совпадают с имеющимися в литературе [26].

После операции наблюдалось уменьшение уровня СРБ до 22 мг/л, в то время как у септических пациентов

динамика не имела статистической разницы и оставалась на прежнем уровне у сепсис-выживших - 234 мг/л, у сепсис-умерших - 276 мг/л. В дальнейшем происходило достоверное снижение уровня СРБ до 174 у сепсис-выживших пациентов, в то время как у сепсис-умерших уровень СРБ остался на прежнем уровне – 273 мг/л (табл. 6). Данная закономерность была отмечена и в других исследованиях [27].

Динамика изменения уровня ПКТ выглядит следующим образом: после хирургического вмешательства наблюдалось уменьшение до 0,19 нг/мл у несептических больных, в то время как у септических пациентов имелась тенденция к снижению уровня ПКТ в связи с ликвидацией очага инфекции: у сепсис-выживших до 6.14 нг/мл, у сепсис-умерших до 13.27 нг/мл, однако эта динамика не имела статистически достоверной разницы. В дальнейшем происходило достоверное снижение уровня ПКТ у сепсис-выживших до 2.57 нг/мл и достоверное увеличение у сепсис-умерших до 32.7 нг/мл (табл. 7).

Таблица 7. Динамика уровня прокальцитонина белка в трех группах

Этапы		Сепсис-выжившие (n = 20)	Сепсис-умершие (n = 20)	Несептический (n = 20)	p
1	ПКТ, нг/мл, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	12.56 (8.55; 18.49)	18.84 (16.6; 29.21)	0.76 (0.62; 0.88)	p ₁ = 0.0004; p ₂ = 0.0002; p ₃ = 0.0002
	p ₄	0.813	0.32	0.016	
2	ПКТ, нг/мл, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	6.14 (3.97; 18.77)	13.27 (8.98; 16.6)	0.19 (0.17; 0.32)	p ₁ = 0.157; p ₂ = 0.0004; p ₃ = 0.0005
	p ₄	0.813	0.32	0.016	
3	ПКТ, нг/мл, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	2.57 (2.05; 3.42)	32.7 (27.33; 232.5)	-	p ₁ = 0.002
	p ₄	0.001	0.016	-	

Примечание: p₁ – при сравнении сепсис-выживших и сепсис-умерших пациентов; p₂ – при сравнении сепсис-выживших и несептических пациентов, p₃ – при сравнении сепсис-умерших и несептических пациентов; p₄ – достоверность различий по отношению к предыдущему этапу исследования.

Таблица 8. Информационная ценность биомаркеров в оценке исхода заболевания

Этап	Биомаркер	AUC (95% ДИ)	Cut off	Se, % (95% ДИ)	Sp, % (95% ДИ)	p	Сравнение ROC-кривых
1	КЭ	0.896 (0.775 – 0.965)	≤ 16 кл/мкл	100 (80.5 – 100)	68.18 (46.8 – 81.4)	< 0.0001	p ₁ = 0.696; p ₂ = 0.387; p ₃ = 0.634
	СРБ	0.942 (0.82 – 0.991)	> 267 мг/л	82.35 (56.6 – 96.2)	100 (85.2 – 100)	< 0.0001	
	ПКТ	0.9 (0.765 – 0.971)	> 12.56 нг/мл	100 (80.5 – 100)	75 (53.3 – 90.2)	< 0.0001	
2	КЭ	0.728 (0.567 – 0.855)	≤ 22 кл/мкл	92.31 (64 – 99.8)	57.14 (21.5 – 59.4)	0.004	p ₁ = 0.143; p ₂ = 0.581; p ₃ = 0.351
	СРБ	0.796 (0.584 – 0.931)	> 234 мг/л	77.78 (40 – 97.2)	73.33 (44.9 – 92.2)	0.002	
	ПКТ	0.794 (0.608 – 0.919)	> 4.53 нг/мл	100 (71.5 – 100)	68.42 (43.4 – 87.4)	0.001	
3	КЭ	1.0 (0.923 – 1.0)	≤ 15 кл/мкл	100 (66.4 – 100)	100 (90.5 – 100)	< 0.0001	p ₁ = 0.143; p ₂ = 0.581; p ₃ = 0.351
	СРБ	1.0 (0.735 – 1.0)	> 199 мг/л	100 (54.1 – 100)	100 (54.1 – 100)	< 0.0001	
	ПКТ	1.0 (0.824 – 1.0)	> 11.19 нг/мл	100 (59 – 100)	100 (73.5 – 100)	< 0.0001	

Примечание. AUC – от англ. Area under the ROC curve (площадь под ROC-кривой); 95%ДИ – 95% доверительный интервал; Cut off – порог отсечения; Se – чувствительность; Sp – специфичность; p₁ – при сравнении ROC-кривых группы КЭ и СРБ; p₂ – при сравнении ROC-кривых КЭ и ПКТ; p₃ – при сравнении ROC-кривых СРБ и ПКТ.

С помощью ROC-анализа, расчёта чувствительности и специфичности мы установили конкретные значения для биомаркеров, указывающие на высокий риск развития неблагоприятного исхода у пациентов на 1, 2 и 3 этапах (табл. 8).

На высокий риск летального исхода до хирургического вмешательства указывает КЭ ≤ 16 кл/мкл с высокой площадью под ROC-кривой, чувствительностью и средней специфичностью, что показало схожие результаты с такими биомаркерами, как ПКТ и СРБ на данном этапе. Более высокой прогностической значимостью обладают показатели КЭ, ПКТ и СРБ выполненные в динамике на 3-7 сутки после оперативного вмешательства.

Установив, что ЭП сопровождается повышенной летальностью при хирургической патологии, мы посчитали целесообразным определить для каждого из них относительный риск (ОР) смерти среди септических больных при КЭ ≤ 16 кл/мкл, который составил 2.26 (1.39 – 3.69), p = 0.001.

Для проведения однофакторного и многофакторного анализа в модель, состоящей из факторов, возможно влияющих на риск развития неблагоприятного исхода мы включили те же, что и в модели сепсисе (p < 0.0001 для всей модели). Вероятность развития неблагоприятного исхода увеличивается у пациентов с более выраженным СПОН, оцениваемым по шкале SOFA (отношение шансов 2.208, 95 % ДИ 1.048 – 4.652, p = 0.037), снижением

КЭ (отношение шансов 1.192, 95 % ДИ 1.008 – 1.409, $p = 0.04$) и тяжелым состоянием, оцениваемым по шкале SAPS III (отношение шансов 1.161, 95 % ДИ 1.069 – 1.26, $p = 0.0004$).

Выводы

1. Эозинопения (менее 20кл/мкл) как диагностический маркер развития сепсиса не уступает по чувствительности и специфичности прокальцитонину и С-реактивному белку.

2. Определение абсолютного КЭ имеет ряд преимуществ по сравнению с СРБ и ПКТ, так как является более дешевым и простым в использовании, а также занимает меньшее количество времени для получения результатов;

3. Динамика КЭ является отражением ответа на проводимую интенсивную терапию и позволяет выявить пациентов с высоким риском летального исхода при сепсисе;

4. Количественное определение эозинофилов может быть полезным клиническим инструментом в практике интенсивной терапии пациентов в критических состояниях с синдромом системного воспаления. ■

Савицкий А.А. – аспирант и ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии ГБОУ ВПО «УГМУ» Минздрава России; врач анестезиолог-реаниматолог ОАР № 5 МАУ «ГКБ № 40», г. Екатеринбург; Руднов В.А. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и токсикологии ГБОУ ВПО «УГМУ» Минздрава России; заместитель главного врача по службе анестезиологии и реанимации МАУ «ГКБ № 40»; главный анестезиолог-реаниматолог гор. Екатеринбург; Автор ответственный за переписку – Савицкий Артур Алексеевич, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189, ОАР № 5 МАУ «ГКБ № 40», тел. (343) 266-95-03, email: aralsav@mail.ru

Литература:

1. *Current epidemiology of septic shock [text] / D. Annane, P. Aegerter, M.C. Jars-Guincestre [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2003. – V. 168. – P. 165 – 172.*
2. *Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster [text] / M. Zambon, M. Ceola, R. Almeida-de-Castro [et al.] // J Crit Care. – 2008. – V. 23. – P. 455 – 460.*
3. *Pierrakos, C. Sepsis biomarkers: a review [text] / C. Pierrakos, J. L. Vincent // Critical Care. – 2010. – V. 14. – P. R 15.*
4. *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 [text] / R.P. Dellinger, M.M. Levy, A. Rhodes [et al.] // Crit Care Med. – 2013. – V. 41 (2). – P. 580 – 637.*
5. *Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units [text] / K. Abidi, I. Khoudri, J. Belayachi [et al.] // Critical Care. – 2008. – V. 12. – P. R 59.*
6. *Eosinopenia as a prognostic marker in patients with peritonitis [text] / T.S. Jagdeesh, A. Mishra, A. Saxena, D. Sharnal // ISRN Infectious Diseases. – 2013. – V. 2013. – P. ID 540948.*
7. *ACCP/SCCM Consensus Conference: definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis [text] / R.C. Bone, R.A. Balk, F.B. Cerra [et al.] // Chest. – 1992. – V. 101. – P. 1644 – 1655.*
8. *APACHE II: a severity of disease classification system [text] / W. A. Knaus, E. A. Draper, D. P. Wagner [et al.] // Crit Care Med. – 1985. – Vol. 13. – P. 818 – 829.*
9. *SAPS 3 – From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission [text] / R P. Moreno, P. G. H. Meintz, E. Almeida, B. Jordan [et al.] // Intensive Care Med. – 2005. – Vol. 31. – P. 1345 – 1355.*
10. *Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction / failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study [text] / J. L. Vincent, A. Mendonca, F. Cantraine [et al.] // Crit Care Med. – 1998. – Vol. 26. – P. 1793 – 1800.*
11. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation [text] / M.E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. MacKenzie // J Chronic Dis. – 1987. – Vol. 40 (5). – P. 373 – 383.*
12. *Measurs, markers and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the fifth Toronto sepsis roundtable [text] / Marshall J. C., Vincent J. L., Fink M. [et al.] // Crit Care Med. – 2003. – Vol. 31 (5). – P. 1560 – 1567.*
13. *Dalton, A. J. The blood picture during the alarm reaction [text] / A.J. Dalton, H. Selye // Folia Haematol. – 1939. – Vol. 62. – P. 397 – 407.*
14. *Hills, A. G. Changes in circulating leukocytes induced by the administration of pituitary adrenocorticotrophic hormone in man [text] / A. G. Hills, P. H. Forsham, C. A. // Blood J. Hematol. – 1948. – Vol. 3. – P. 755 – 768.*
15. *Prin. L. Polinucleare eosinophile et recepteur glucocorticoide [text] / L. Prin, P. Lefebvre, Y. Gruart // Rev fr Allergol. – 1990. – Vol. 30 (2). – P. 83 – 85.*
16. *Джальчинова, В.Б. Эозинофилы и их роль в патогенезе аллергических заболеваний [текст] // В. Б. Джальчинова, Г. М. Чистяков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 5. – С. 42 – 45.*
17. *Bush, R. K. Response to corticosteroids in the hypereosinophilic syndrome [text] / R. K. Bush, M. Geller, W. W. Busse // Arch Intern Med. – 1978. – Vol. 138. – P. 1244.*
18. *Butterfield, J.H. Effects of glucocorticoids on eosinophil colony growth [text] / J. H. Butterfield, S. J. Askerman //*

- J Allergy Clin Immunol.* – 1986. – Vol. 78. – P. 450.
19. *Eosinopenia of acute infection: production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation [text]* / D. A. Bass, T. A. Gonwa, P. Szejda [et al.] // *J Clin Invest.* – 1980. – Vol. 65. – P. 1265 – 1271.
 20. *Bass, G. Reproduction of the eosinopenia of acute infection by passive transfer of a material obtained from inflammatory exudates [text]* // *Infect Immun.* – 1977. – Vol. 15 (2). – P. 410 – 416.
 21. *Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables [text]* / Reny J. L., Vuagnat A., Ract C. [et al.] // *Critical Care Medicine.* – 2002. – Vol. 30 (3). – P. 529 – 535.
 22. *C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients [text]* / Provoa P., Coelho L., Almeida E. [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection.* – 2005. – Vol. 11 (2). – P. 101 – 108.
 23. *Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study [text]* / Provoa P., Coelho L., Almeida E. [et al.] // *Critical Care.* – 2006. – Vol. 10 (2). – P. R63.
 24. *C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients [text]* / Lobo S. M., Lobo F. R., Bota D. P. [et al.] // *Chest.* – 2003. – Vol. 123 (6). – P. 2043 – 2049.
 25. *Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis [text]* / Castelli G. P., Pognani C., Cita M. [et al.] // *Minerva Anestesiologica.* – 2006. – Vol. 72 (1 – 2). – P. 69 – 80.
 26. *Bass, G. Behavior of eosinophil leukocytes in acute inflammation: II. Eosinophil dynamics during acute inflammation [text]* // *J Clin Invest.* – 1975. – Vol. 56. – P. 870 -879.
 27. *C-reactive protein kinetics after major surgery [text]* // Santonocito C., De Loecker I., Donadello K. [et al.] // *Anesth Analg.* – 2014. – Vol. 119 (3). – P. 624 -629.