

ВЗАИМОСВЯЗЬ РАСШИРЕННЫХ ПАРАМЕТРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА (NEUT-RI, NEUT-GI, RE-LYMP, AS-LYMP) С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИИ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

RELATIONSHIP BETWEEN EXTENDED INFLAMMATORY PARAMETERS OF HEMATOLOGIC ANALYSIS (NEUT-RI, NEUT-GI, RE-LYMP, AS-LYMP) WITH RISK OF INFECTION IN POLYTRAUMA

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

ГАОУЗ КО «Областной клинический центр охраны здоровья шахтеров»,
г. Ленинск-Кузнецкий, Россия

Regional Clinical Center
of Miners' Health Protection,
Leninsk-Kuznetsky, Russia

В недавно опубликованном исследовании мы показали возможность использования новых диагностических расширенных параметров воспаления гематологического анализа (активированных нейтрофилов и лимфоцитов) у пациентов в критическом состоянии для диагностики септических осложнений [11].

Цель исследования – оценить клиническую и прогностическую значимость уровней расширенных параметров воспаления автоматизированного гематологического анализа (активированных нейтрофилов и лимфоцитов) в развитии инфекции у пациентов с политравмой.

Материалы и методы. Было проведено проспективное «гнездовое» исследование методом случай-контроль. В клинических условиях обследовано 40 пострадавших с политравмой, доставленных в клинику в течение 2 часов с момента травмы в период с января 2018 по март 2019 г. Критерии включения пострадавших в программу исследования: возраст от 18 до 65 лет, наличие тяжелых сочетанных или множественных повреждений, тяжесть травмы по шкале тяжести повреждений ISS (Injury Severity Score [16]) ≥ 30 баллов, отсутствие летальности в течение 21 суток после травмы. К концу наблюдения (21 сутки) все пациенты были распределены на две группы. В основную группу были включены все случаи наличия инфекции (инфекция +) (n = 22; пневмония, эндобронхит, нагноение ран, остеомиелит, острый уретрит и т.д.), в контрольную группу – случаи отсутствия роста микробных культур (инфекция -) (n = 18; острый респираторный дистресс-синдром – ОРДС, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, жировая эмболия и т.д.). Результаты обследования сравнивали у пациентов основной группы (инфекция +, n = 22) и контрольной группы (инфекция -, n = 18). Для клинической характеристики пациентов и оценки органной дисфункции была использована шкала SOFA, нарушения сознания – шкала ком Глазго. Наличие признаков сепсиса выявляли в соответствии с критериями Сепсис-1 [12] и Сепсис-3 [13].

Оценивали показатели продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с учетом количества дней на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и в клинике.

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;

In our recent study, we showed a possibility for using the new diagnostic extended inflammatory parameters of hematologic analysis (activated neutrophils and lymphocytes) for diagnosis of septic complications in critically ill patients [11].

Objective – to estimate the clinical and predictive value of levels of extended inflammatory parameters of hematologic analysis (activated neutrophils and lymphocytes) in development of infection in patients with polytrauma.

Materials and methods. A prospective nested case-control study was conducted. 40 patients with polytrauma were examined in clinical conditions. They were admitted to the clinic within two hours after trauma within the period from January 2018 to March 2019. The inclusion criteria were the age of 18-65, severe associated or multiple injuries, ISS (Injury Severity Score 16) ≥ 30 , absent lethal outcomes within 21 days after trauma. By the end of the follow-up (the day 21), all patients were distributed into two groups. The main group included all cases of infection (infection +) (n = 22; pneumonia, endobronchitis, purulent wounds, osteomyelitis, acute urethritis and others). The control group included all cases of microbial culture growing (infection -) (n = 18; acute respiratory distress syndrome (ARDS), disseminated intravascular coagulation, fat embolism and others). The study results were compared in the patients of the main group (infection +, n = 22) and of the control group (infection -, n = 18).

SOFA was used for clinical estimation of patients and organ dysfunction. Glasgow Coma Scale was used for assessment of disordered consciousness. The signs of sepsis were identified in compliance with Sepsis-1 [12] and Sepsis-3 criteria [13].

The duration of stay in the intensive care unit (ICU) and in the clinic was estimated with consideration of number of artificial lung ventilation (ALV) days.

The main parameters were estimated including calculation of leukocytes, absolute and relative count of neutrophils, immature granulocytes (IG), as well as extended inflammatory parameters (NEUT-GI – neutrophil granularity intensity; NEUT-RI – neutrophil reactivity intensity; RE-LYMP – calculation of reactive lymphocytes; AS-LYMP – antibody synthesis lymphocytes) with the hematologic analyzer Sysmex

AS-LYMP – подсчет лимфоцитов, синтезирующих антитела) на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex Co., Япония) на 1, 2, 3 и 21-е сутки после поступления пациентов в ОРИТ.

В одновременно полученных образцах сыворотки крови определяли аполипопротеин В (АpoB) на аналитической модульной платформе «Cobas 6000 SWA» (Швейцария). Содержание интерлейкинов 6, 2R (ИЛ-6, ИЛ-2R) в сыворотке крови определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе «IMMULITE ONE» (США) с использованием реагентов фирмы DPC (США). Уровень pH, pO₂, pCO₂, глюкозы, лактата в цельной венозной крови определяли на анализаторе критических состояний «Roche Omni S» (Германия).

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

Результаты. Средний возраст пациентов (SD), включенных в наше исследование, составил 41 (16) год, большинство составили мужчины (70 %), преимущественно с сочетанными повреждениями (88 %). Пациенты с политравмой имели высокую частоту зарегистрированных инфекций (55 %). Инфекция появлялась примерно через 5,5 дней после травмы (IQR, 3-9). У 22 пациентов было идентифицировано 29 культур микроорганизмов в диагностически значимом титре.

Была выявлена значительная связь NEUT-RI ($p = 0,03$) и NEUT-GI ($p = 0,02$) с инфекцией, подтвержденной микробиологически в более поздние сроки. Разница в средних значениях NEUT-RI и NEUT-GI между группами составила, соответственно, приблизительно 10 FI и 10 SI. Увеличение значений NEUT-RI на 10 FI было связано с увеличением вероятности развития инфекции (относительный риск 1,9; доверительный интервал 95%; 1,1-3,6). При этом абсолютное увеличение значения NEUT-GI на 10 SI было связано с менее значительным увеличением вероятности развития инфекции (относительный риск 2,7; доверительный интервал 95%; 1,1-6,6). Интерлейкин-6, ISS, применение кристаллоидов и переливание крови также ассоциировались с увеличением вероятности развития инфекции.

Заключение. Полученные данные демонстрируют, что ранние изменения значений NEUT-RI и NEUT-GI ассоциируются с риском развития нозокомиальной инфекции, регистрируемой в более поздние сроки. При этом выраженность повышения медиаторов воспаления и функциональная активность нейтрофилов (NEUT-RI и NEUT-GI) в крови может определять степень тяжести больных в критических состояниях.

Ключевые слова: интенсивность реактивности нейтрофилов NEUT-RI; интенсивность зернистости нейтрофилов NEUT-GI; риск развития инфекции.

Полиорганная недостаточность является главной причиной смертности при политравме [1]. У пациентов с политравмой повреждение тканей, ишемия/реперфузия запускают каскад провоспалительных ответных процессов, названных синдромом системного воспалительного ответа (SIRS) [2, 3]. На сегодняшний день стало понятным, что системная воспалительная реакция необходима как часть первоначальной реакции организма на травму и нередко может играть компенсаторную роль, не позволяя развернуться патологическому процессу и органно-системным повреждениям, однако некон-

тролируемый SIRS может привести к отдаленному повреждению органов и синдрому полиорганной дисфункции [4, 5].

В настоящее время накоплено значительное количество новой научно-обоснованной информации, никто не отрицает существование феномена прогрессирующего системного воспаления, но это всего лишь один из возможных вариантов ответа макроорганизма на развитие инфекции. При этом различные этапы взаимодействия инфекционного агента и макроорганизма сопровождаются многовариантными реакциями медиаторного ответа и крайней сложности детализации

XN-1000 (Sysmex Co., Japan) on the days 3 and 21 after admission to ICU.

The blood serum samples were estimated for apolipoprotein B (ApoB) with use of the analytic module platform Cobas 6000SWA (Switzerland). The serum levels of interleukins 6, 2R (IL-6, IL-2R) were measured with the immunochemiluminiscent analyzer IMMULITE ONE (USA) with the reagents (DPC, USA). The venous blood levels of pH, pO₂, pCO₂, glucose and lactate were measured with the analyzer of critical states Roche Omni S (Germany).

IBM SPSS Statistics 21 (Statistical Product and Service Solutions – SPSS) was used for statistical analysis of the data.

Results. The mean age of the patients (SD) was 41 (16). Most patients were men (70 %), mainly with associated injuries (88 %). The patients with polytrauma demonstrated the high incidence of registered infections (55 %). The infection appeared approximately after 5.5 days from the injury moment (IQR, 3-9). 22 patients had 29 cultures within the diagnostically significant titer.

A significant relationship between NEUT-RI ($p = 0.03$), NEUT-GI ($p = 0.02$) and infection was found and was confirmed with subsequent microbiological studies. The intergroup difference in the mean values of NEUT-RI and NEUT-GI was approximately 10 FI and 10 SI correspondingly. The increase in NEUT-RI by 10 FI was associated with increasing probability of infection (relative risk 1.0; 95% confidence interval 1.1-3.6). The absolute increase in NEUT-GI by 10 SI was associated with less significant increase in probability of infection (relative risk – 2.7; 95% CI 1.1-6.6). Interleukin-6, ISS, crystalloids and blood transfusion were also associated with increasing probability of infection.

Conclusion. The received findings show that the early changes in NEUT-RI and NEUT-GI are associated with the risk of nosocomial infection, which is registered later. Moreover, the intensity of the increase in inflammatory mediators and functional activity of neutrophils (NEUT-RI and NEUT-GI) in the blood can determine the severity of condition of patients.

Key words: neutrophil reactivity intensity NEUT-RI; neutrophil granularity intensity NEUT-GI; infection risk.

статуса у конкретного пациента в конкретный момент времени [6].

Политравма вызывает глубокую дестабилизацию гомеостаза, что подтверждается изменениями растворимых медиаторов воспаления, нарушением функции фагоцитов и патологическими реакциями системы гемостаза, которые вносят свой вклад в иммуносупрессию, сопровождающую тяжелую травму [1].

В ранее опубликованных нами работах были показаны высокие диагностические чувствительность и специфичность некоторых лабораторных тестов (увеличения содержания в крови уровней лактата [7, 8], липополисахаридсвязыва-

ющего протеина (ЛПС-СП), интерлейкинов-6 и -8 (ИЛ-6, ИЛ-8), С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) [9], а также значительное снижение концентрации аполипопротеина В (АpoВ) [10], что позволило рекомендовать эти показатели в качестве маркеров генерализации инфекционного процесса и развития септических осложнений.

В недавно опубликованном исследовании мы показали возможность использования новых диагностических расширенных параметров воспаления гематологического анализа (активированных нейтрофилов и лимфоцитов) у пациентов в критическом состоянии для диагностики септических осложнений [11].

На сегодняшний момент нет исследований, оценивающих изменения расширенных параметров воспаления и их связь с риском инфекции.

Цель исследования — оценить клиническую и прогностическую значимость уровней расширенных параметров воспаления автоматизированного гематологического анализа (активированных нейтрофилов и лимфоцитов) в развитии инфекции у пациентов с политравмой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено с информированного согласия пациентов (или их близких родственников — в случае ограниченной способности больного к общению), соответствовало этическим принципам Хельсинкской декларации (2013 г.), «Правилам клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266) и одобрено этическим комитетом ГАУЗ КО «Областной клинический центр охраны здоровья шахтеров», г. Ленинск-Кузнецкий.

Было проведено проспективное «гнездовое» исследование методом случай-контроль. Все необходимые переменные, используемые в этом исследовании, индивидуально для каждого пациента в критическом состоянии были получены из базы данных медицинской информационной системы (МИС) центра.

В клинических условиях обследовано 40 пострадавших с поли-

травмой, доставленных в клинику в течение 2 часов с момента травмы в период с января 2018 по март 2019 г. (табл. 1).

При поступлении у всех больных был диагностирован травматический шок II-III степени (степень тяжести по шкале APACHE-III ≥ 80 баллов, с предполагаемой кровопотерей 1200-2500 мл — 20-50 % объема циркулирующей крови (ОЦК)). Индивидуальная оценка величины кровопотери проводилась по сумме наружной и полостной кровопотери с учетом ориентировочной кровопотери при переломах.

Критерии включения пострадавших в программу исследования: возраст от 18 до 65 лет, наличие тяжелых сочетанных или множественных повреждений, тяжесть травмы по шкале тяжести повреждений ISS (Injury Severity Score [16]) ≥ 30 баллов, отсутствие летальности в течение 21 суток после травмы.

В исследование не включали пациентов, которые были переведены в другую больницу, или был зарегистрирован летальный исход в течение 21 суток после поступления.

Данные о микробиологических и клинических инфекциях, применении антибиотиков фиксировались ежедневно в течение 21 суток после поступления.

Для клинической характеристики пациентов и оценки органной дисфункции была использована шкала SOFA, нарушения сознания — шкала ком Глазго. Наличие признаков сепсиса выявляли в соответствии с критериями Сепсис-1 [12] и Сепсис-3 [13].

Оценивали показатели продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с учетом количества дней на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и в клинике.

К концу наблюдения (21-е сутки) все пациенты были распределены на две группы. В основную группу были включены все случаи наличия инфекции (инфекция +) ($n = 22$; пневмония, эндобронхит, нагноение ран, остеомиелит, острый уретрит и т. д.), в контрольную группу — случаи отсутствия роста микробных культур (инфекция -)

($n = 18$; острый респираторный дистресс-синдром — ОРДС, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, жировая эмболия и т. д.).

Классификация была проведена двумя врачами, не принимавшими участия в лечении больных, в сочетании с клиническими данными. Случай считали инфекцией при установлении источника инфекции и его микробиологическом подтверждении, а также при обнаружении микроорганизмов в стерильных в норме тканях.

Результаты обследования сравнивали у пациентов основной группы (инфекция +, $n = 22$) и контрольной группы (инфекция -, $n = 18$).

Программа исследования была реализована с применением микробиологических и лабораторных методов исследования на 1, 2, 3 и 21-е сутки после поступления пациентов в ОРИТ.

Для выявления бактериального инфицирования производили посев различных биоматериалов (кровь, моча, мокрота и др.) на среды согласно действующему приказу № 535 МЗ СССР от 22.04.1985 г. Идентификация микроорганизмов проводилась на бактериологическом анализаторе Vitek 2 (БиоМерье, Франция).

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 аполипопротеин В (АpoВ) на аналитической модульной платформе «Cobas 6000 SWA» (Швейцария). Содержание интер-

Таблица 1
Характеристика пациентов с политравмой при поступлении в клинику
Table 1
Patient and Infection Characteristics

Пациенты Patients (n)	Все All (40)	Инфекция (-) Controls (18)	Инфекция (+) Infected (22)	p
Возраст, лет /Age, years, Me (IQR)	38 (25-55)	30 (23-16)	48(29-56)	0.10**
Пол / Sex, n (%):				
- Мужчины / Male	28 (70 %)	13 (72 %)	15(68 %)	1.00*
- Женщины / Female	12 (30 %)	5 (28 %)	7 (32 %)	
Тип травмы / Trauma type, n (%):				
- Сочетанная / Associated	35 (88 %)	14 (78 %)	21 (96 %)	0.16*
- Множественная / Multiple	5 (12 %)	4 (22 %)	1 (4 %)	
Применение антибиотиков / Antibiotic use, n (%)				
- Первые 24 ч / First 24 h	26 (65 %)	11 (61 %)	15 (68 %)	0.74*
- Первая неделя / First week	35 (88 %)	14 (78 %)	21(95 %)	0.11*
Локализация инфекций / Infection location	Дни после травмы / Days after trauma			
	n	M (SD)	Me (IQR)	
Все / All	29	7 (5)	6 (3-9)	
Пневмония / Pneumonia	11	8 (6)	7 (4-9)	
Инфекция мочевыводящих путей / Urinary tract infection	10	12 (7)	11 (6-16)	
Инфекция кровотока / Bloodstream infection	5	6 (2)	6 (4-8)	
Другие инфекции / Other infections	3	6 (1)	6 (5-7)	
Выделенные микроорганизмы / Isolated organisms:				
Грамотрицательные / Gram negative:				
Escherichia coli	8			
Acinetobacter baumannii	4			
Enterobacter cloacae	2			
Enterobacter faecalis	2			
Pseudomonas aeruginosa	2			
Klebsiella pneumoniae	2			
Bacteroides fragilis	1			
Citrobacter koseri	1			
Enterobacter aerogenes	1			
Proteus mirabilis	1			
Serratia marcescens	1			
Грамположительные / Gram positive:				
Staphylococcus aureus	3			
Staphylococcus epidermidis	2			
Грибы / Fungi:				
Candida parapsilosis	1			
Candida albicans	1			

Примечание: M (SD) – среднее значение (квадратичное отклонение); Me – медиана, (IQR) – интерквартильный разброс; *точный критерий Фишера и χ^2 -тест; **U-критерий Манна-Уитни.

Note: M (SD) – mean (standard deviation); Me – median, IQR – interquartile range; *Fisher's exact test and χ^2 -test; **Mann-Whitney's U-test.

лейкинов 6, 2R (ИЛ-6, ИЛ-2R) в сыворотке крови определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе «IMMULITE ONE» (США) с использованием реагентов фирмы DPC (США). Уровень pH, pO₂, pCO₂, глюкозы, лактата в цельной венозной крови определяли на анализаторе критических состояний «Roche Omni S» (Германия).

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

Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных (%) значений. Количественные переменные представ-

лены в виде средних арифметических величин (M) и квадратичного отклонения средних арифметических величин (SD), в виде Me (LQ-UQ), где Me – медиана, (LQ-UQ) – интерквартильный разброс (IQR) (LQ – 25%, UQ – 75% квартили). Различия между группами по количественным признакам выявляли с помощью непараме-

трического U-критерия Манна–Уитни.

Для сравнения качественных показателей использовали точный критерий Фишера и χ^2 -тест. Описание корреляционных связей между признаками осуществляли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ).

Методом одномерной логистической регрессии был проведен анализ каждой предикторной переменной (активированных нейтрофилов и лимфоцитов, интерлейкинов, АроВ, ISS, объемом кристаллоидов и компонентов крови) и предсказываемым значением переменной отклика развития инфекций. Первичным итогом для включения переменных в анализ одномерной логистической регрессии явилось наличие оценки частоты развития инфекций у пациентов с политравмой.

Дискриминирующая способность модели оценивалась посредством рабочей характеристической ROC-кривой (Для оценки диагностической информативности тестов анализировали рабочую характеристическую кривую (ROC-curve).) Прогнозирование вероятностного шанса создает площадь под характеристической кривой AUC 0,50, в то время как AUC 1,00 – показатель абсолютного распознавания. AUC в пределах 0,70-0,79 представляет собой приемлемое распознавание в модели прогнозирования развития инфекций, в пределах 0,80-0,89 – отличное.

Критический уровень значимости (α) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При $p < 0,05$ различия считали значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Высокий риск развития инфекции у пациентов с политравмой

Средний возраст пациентов (SD), включенных в наше исследование, составил 41 (16) год, большинство было мужчины (70 %), преимущественно с сочетанными повреждениями (88 %). Пациенты с политравмой имели высокую частоту зарегистрированных инфекций (55 %), как показано в таблице 1. Инфекция появлялась примерно

через 5,5 дней после травмы (IQR, 3-9). У 22 пациентов было идентифицировано 29 культур микроорганизмов в диагностически значимом титре. Они были получены из трахеального аспирата, мочи, крови и ран и соответствовали диагностированным инфекциям пневмонии, инфекциям мочевыводящих путей, инфекциям кровотока. Были выявлены также раневые инфекции и менингит. Преимущественно это были грамотрицательные бактерии, *Escherichia coli* и *Acinetobacter baumannii* (табл. 1). *Staphylococcus aureus* послужил причиной трех случаев инфекции, а у одного пациента он был выделен из многочисленных источников. У некоторых пациентов в период исследования определяли ассоциации микробных культур, включая дополнительные грамположительные микроорганизмы, особенно *Staphylococcus aureus*. Три первичных инфекции *Staphylococcus aureus* составили приблизительно 14 % от всех выявленных инфекций (55 %, табл. 1).

Пациенты, инфицированные после травмы, имеют значительные физиологические нарушения в первые 24 часа

Характеристика клинических, физиологических и лабораторных параметров у пациентов с политравмой при поступлении на стационарное лечение в исследуемых группах представлена в таблице 2.

Клинические характеристики, определяемые в течение первого дня госпитализации, были проанализированы между основной группой пациентов (инфекция +, приобретенными к 21-м суткам) и контрольной группой (без инфекции). Пациенты исследуемых групп имели повышенный уровень лейкоцитов и глюкозы в крови, а также пониженный показатель рН крови и патологически низкое соотношение PaO_2/FiO_2 (табл. 2). Показатели рН ($p = 0,02$) и PaO_2/FiO_2 ($p = 0,03$) статистически различались между группами. У пациентов основной группы определяли значительно более низкое среднее артериальное давление по отношению к контрольным значениям, соответственно M (SD): 78 (27) и 100 (16) ($p = 0,01$), а также бо-

лее высокие показатели тяжести травмы ISS ($p = 0,01$), тяжести состояния APACHE II ($p = 0,01$) и органной недостаточности SOFA ($p = 0,01$) (табл. 2).

Инфицированные пациенты с политравмой требуют больше госпитальных ресурсов

Пациенты, у которых была зарегистрирована инфекция после травмы, требовали гораздо большего использования госпитальных ресурсов, чем пациенты с ее отсутствием. Так, в таблице 2 показано, что объем получаемых кристаллоидных растворов в основной группе был в два раза больше, чем в контрольной группе, M (SD): 4,0 (1,7) л по сравнению с 2,2 (1,6) л ($p < 0,01$), а также потребовалось больше компонентов крови для переливания ($p < 0,01$). 27 пациентов получили компоненты крови, и только 11 пациентов – плазму крови. Всем пациентам с инфекцией проводилось переливание компонентов крови. У пациентов основной группы отмечали увеличение сроков госпитализации ($p < 0,01$) по отношению к контрольной группе, включая длительность пребывания в ОРИТ, и увеличение количества дней на ИВЛ (табл. 2).

Профилактическое использование антибиотиков не зависит от случаев выявления инфекций

В связи с тяжестью состояния 65 % пациентов с политравмой ($n = 40$) были назначены антибиотики с профилактической целью в первый день поступления в клинику (табл. 1). 88 % пациентов получали антибиотики в течение 7 дней после травмы, обычно цефалоспорины первого поколения. Даже при отсутствии манифестной инфекции некоторые пациенты прошли полный курс приема антибиотиков. Значительной разницы в назначении антибиотиков между основной и контрольной группами не отмечали (табл. 1).

Генерализованное проявление системного воспалительного ответа

О высокой антигенной стимуляции клеток продуцентов цитокинов моноцитарно-макрофагального звена и нейтрофилов, наиболее вы-

Таблица 2

Характеристика клинических, физиологических и лабораторных параметров у пациентов с политравмой при поступлении

Table 2

Clinical characteristics

Физиологические параметры / Physiology measures	Инфекция (-) Controls (18)			Инфекция (+) Infected (22)			p	
	Mean (SD)	Median	IQR	Mean (SD)	Median	IQR		
Систолическое давление крови, мм рт. ст. Systolic blood pressure, mm Hg	129 (18)			100 (35)			< 0.01	
Диастолическое давление крови, мм рт. ст. Diastolic blood pressure, mm Hg	85 (18)			67 (24)			0.01	
Среднее артериальное давление, мм рт. ст. Mean arterial pressure, mm Hg	100 (16)			78 (27)			0.01	
ЧСС, уд/мин / Heart rate, bpm	103 (18)			107 (33)			0.63	
Температура, °C / Temperature, °C	36.3 (0.6)			35.7 (1.2)			0.06	
Частота дыхания, вдохов/мин / Respiratory rate, breaths per min		20	18-25		22	15-26	0.70*	
Насыщение кислородом, % / Oxygen saturation, %		99	96-100		96	93-98	0.04	
Клинические шкалы / Clinical scores	Mean (SD)	Median	IQR	Mean (SD)	Median	IQR	p	
Шкала комы Глазго / Glasgow Coma Scale		15	14-15		12	3-15	0.06*	
Шкала тяжести травмы / ISS	26 (12)			35 (11)			0.01	
Шкала оценки острых и хронических функциональных изменений APACHE III	58 (64)			80 (78)			0.01	
Оценка органной недостаточности / SOFA	5.1 (0,38)			6,6 (0,44)			0.05	
Лабораторные показатели Laboratory measures	Диапазон нормальных значений Reference range	Mean (SD)	Median	IQR	Mean (SD)	Median	IQR	p
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	6-10		13.5	12.2-16.5	14.4		13.1-18.8	0.41*
Уровень лейкоцитов в крови ($\times 10^9/l$) White blood cell count ($\times 10^9/l$)	4.0-10.6		15	9.8-21		14	12-25	0.60*
Тромбоциты ($\times 10^9/l$) Platelet count ($\times 10^9/l$)	150-400		233	201-281		237	159-298	0.95*
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu\text{mol/l}$	80-130		110	80-130		100	80-120	0.91*
Гематокрит, % / Hematocrit, %	F, 36-48; M, 42-53	39 (5.6)			39 (5.2)			0.95
Анализ крови на газы и кислотность, pH Arterial blood gas, pH	7.39-7.42	7.33 (0.07)			7.26 (0.08)			0.02
PaO ₂ /FiO ₂		313(137)			218 (100)			0.03
Жидкостная реанимация / Fluid resuscitation	Mean (SD)	Median	IQR	Mean (SD)	Median	IQR	p	
Применение кристаллоидов, л Preadmission crystalloid administration, l	2.3 (1.6)	1.9	1.0-3.3	4.0 (1.7)	3.8	2.9-5.2	< 0.01	
Переливание крови, л / Blood products transfused, l		0.0	0.0-12		2.4	1.4-7.8	< 0.01	
Переливание эритроцитарной массы, л Packed Red Blood Cells transfused, l		0.0	0.0-1.2		2.1	1.2-4.5	< 0.01*	
Переливание плазмы, л / Plasma transfused, l		0.0	0.0-0.0		0.0	0.0-2.0	< 0.01*	
Исход / Outcomes		Median	IQR		Median	IQR	p	
Длительность госпитализации, дни / Length of stay, d		11	5-15		30	22-54	< 0.01*	
Длительность пребывания в ОРИТ, дни ICU length of stay, d		3	1-4		17	12-25	< 0.01*	
Кол-во дней на ИВЛ / Ventilator-dependent days		0	0-1		16	9-21	< 0.01*	

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

*точный критерий Фишера и χ^2 -тест; **U-критерий Манна-Уитни.Note: M (SD) – mean (standard deviation); Me – median, IQR – interquartile range; *Fisher's exact test and χ^2 -test; **Mann-Whitney's U-test.

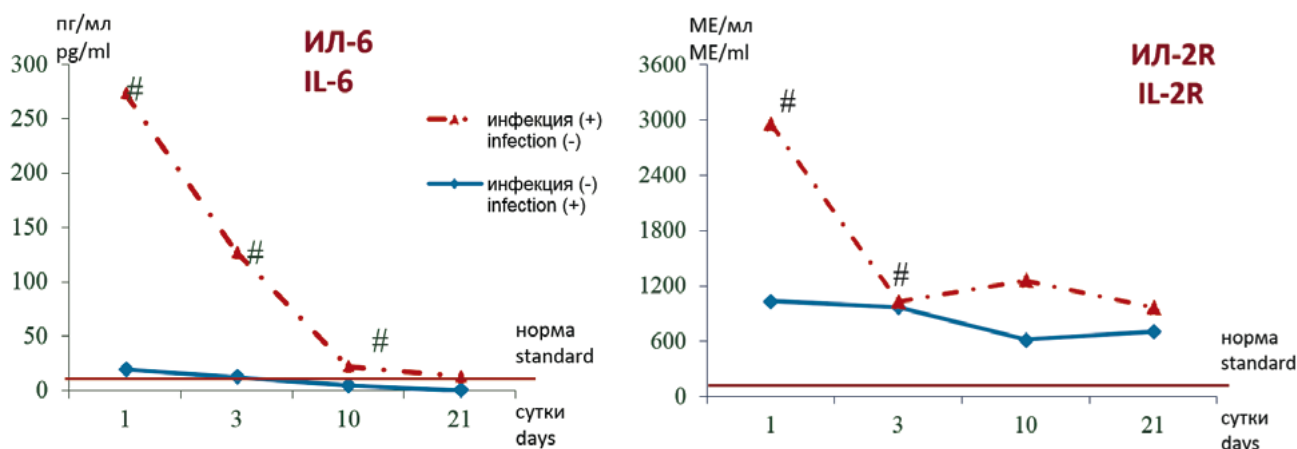
раженной при наличии инфекции, свидетельствовало значительное увеличение концентрации ИЛ-6 в среднем в 1,8 раза больше, чем у пациентов с ее отсутствием, на протяжении всего периода наблюдения (рис. 1).

В качестве маркера клеточной активации в периферической крови больных в критических состояниях нами был изучен уровень раство-

римого рецептора ИЛ-2R. Более высокие уровни ИЛ-2R в группе инфицированных больных на протяжении всего периода наблюдения, по-видимому, приводят к гиперпролиферации лимфоцитов и цитокиноопосредованному повреждению органов-мишеней (рис. 1). Максимальные уровни ИЛ-6 и ИЛ-2R были отмечены в первый день после травмы.

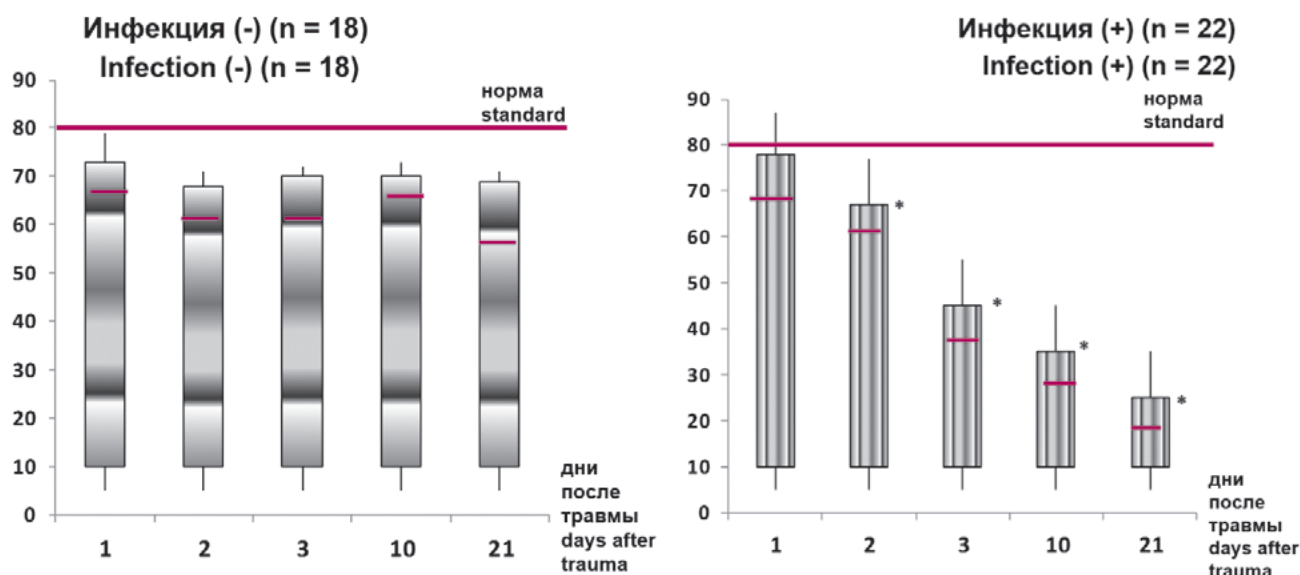
Взаимоотношения биологической реакции воспаления при критических состояниях характеризовались значительным уменьшением уровня Аро-В в основной группе по отношению к значениям в контрольной группе ($p = 0,02$; рис. 2). Кроме того, средние показатели Аро-В в основной группе оказались меньше установленной нижней границы нормы.

Рисунок 1
Уровень ИЛ-6 и ИЛ-2R в крови у пациентов с политравмой
Figure 1
IL-6 and IL-2R in blood of patients with polytrauma



Примечание: # – достоверность различий в сравнении между группами при $p < 0,05$.
Note: # – reliability of differences between the groups at $p < 0.05$.

Рисунок 2
Уровень аполипопротеина (АроВ) в крови у пациентов с политравмой. Данные представлены в виде медианы, интерквартильной области, доверительного интервала (Ме, 25-75 %, 95% ДИ); * $p < 0,01$ по сравнению между группами
Figure 2
Apolipoprotein (АроВ) in blood of patients with polytrauma. The data is presented as median, interquartile range and confidence interval (Ме, 25-75 %, 95 % CI); $p < 0.01$ between the groups



Расширенные параметры воспаления гематологического анализа

Известно, что лейкоциты играют ключевую роль в воспалительной реакции и иммунном ответе организма. В связи с этим увеличение количества лейкоцитов в крови за счет палочкоядерных нейтрофилов в первые трое суток после травмы свидетельствовало о ранних этапах этих процессов и стимуляции защитных клеток организма к производству и усилению циркуляции в крови белков острой фазы (табл. на рис. 4). В дальнейшем отмечали увеличение в крови клеток моноцитарно-макрофагального звена у пациентов с инфекцией.

Оценка функциональной активности нейтрофилов с помощью

Рисунок 3

Диаграмма NEUT-RI в крови пациентов в первые 3 дня после травмы
Figure 3
NEUT-RI diagram in blood of patients in the first 3 days after trauma

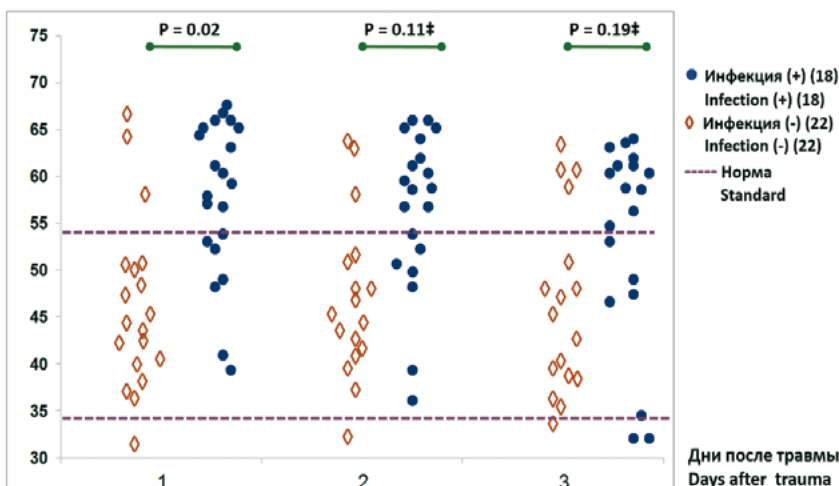
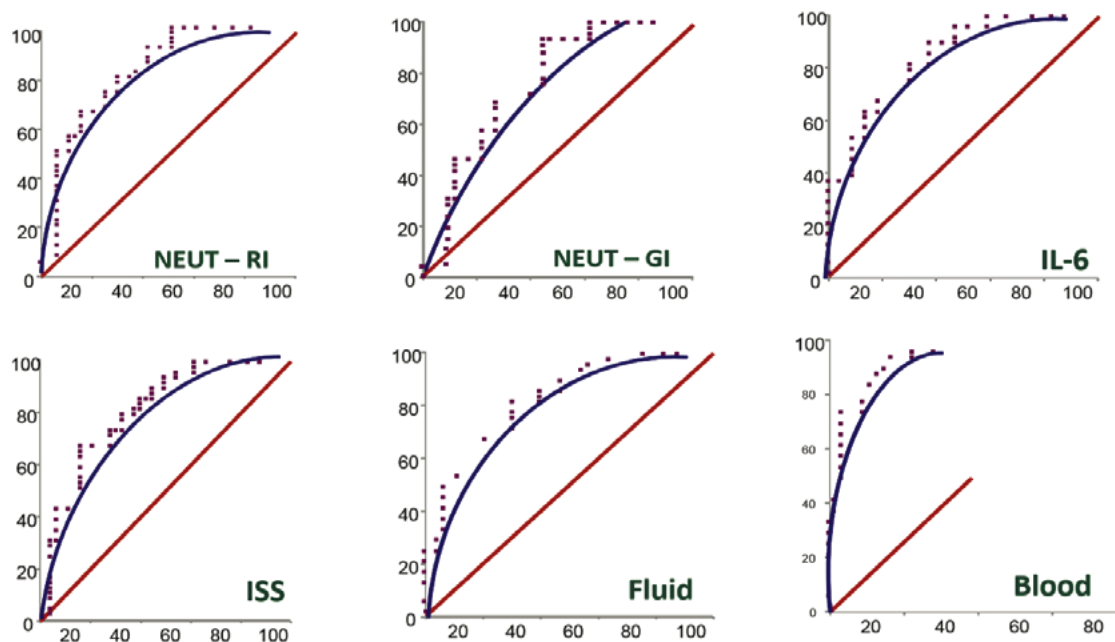


Рисунок 4

Рабочая характеристика (ROC) кривая параметров воспаления в качестве прогностических маркеров развития инфекции

Figure 4

ROC of inflammation parameters as predictive markers of infection



Маркер / Marker	AUC	95% CI	P	OR (CI)	на единицу per Unit
NEUT – RI	0.72	0.54-0.90	0.03	1.9 (1.1-3.6)	10 FI
NEUT – GI	0.73	0.55-0.90	0.02	2.7 (1.1-6.6)	10 SI
Интерлейкин-6 / Interleukin-6	0.76	0.59-0.93	0.02	2.2 (0.9-5.0)	10 пг/мл / pg/ml
Шкала тяжести травмы / Injury Severity Score	0.73	0.57-0.89	0.01	2.1 (1.1-4.0)	10
Применение жидкостной реанимации / Fluid resuscitation	0.77	0.62-0.92	< 0.01	1.9 (1.2-3.0)	1 л / liter
Переливание крови / Blood transfusion	0.90	0.80-1.00	< 0.01	2.0 (1.3-3.1)	400 мл ³ / mls

Примечание: AUC – площадь под характеристической кривой, CI – доверительный интервал, OR – относительный риск.

Note: AUC – are under curve, CI – confidence interval, OR – odds ratio.

гематологического анализа расширенных параметров воспаления в первые три дня после травмы показала, что развитие воспалительной реакции у пациентов в критическом состоянии основной группы характеризовалось более высокой, чем у пациентов контрольной группы, интенсивностью реактивности нейтрофилов (NEUT-RI) (в среднем на 37,1 %, $p < 0,001$) (рис. 3) и интенсивностью зернистости нейтрофилов NEUT-GI (в среднем на 7 %, $p < 0,05$) (табл. на рис. 4).

Одновременно статистически значимых различий уровней AS-LYMP и RE-LYMP у пациентов исследуемых групп не отмечали.

Взаимосвязь параметров воспаления с риском развития инфекции

Для дальнейшего анализа взаимосвязи параметров воспаления (NEUT-RI) с риском развития инфекции мы изучили рабочие характеристические ROC-кривые значений этих параметров и развитие нозокомиальной инфекции после травмы (рис. 4). Была выявлена значительная связь NEUT-RI ($p = 0,03$) и NEUT-GI ($p = 0,02$) с инфекцией, подтвержденной микробиологически в более поздние сроки (рис. 4).

Мы сопоставили эти данные с другими известными факторами риска инфекции, включая интерлейкин-6 (как маркер воспаления), ISS, объем переливания кристаллоидов и крови. Протестированные подсчеты площади под кривой и значения p по каждому маркеру показаны на рисунке 4.

Взаимосвязь между RE-LYMP и инфекцией не была статистически значимой при $\alpha = 0,05$ ($p = 0,051$), с площадью под кривой 0,69. Такой параметр, как AS-LYMP, не ассоциировался с риском приобретения инфекции.

Разница в средних значениях NEUT-RI и NEUT-GI между группами составила, соответственно,

приблизительно 10 FI и 10 SI. Что касается NEUT-RI, увеличение значений на 10 FI было существенно связано с увеличением вероятности развития инфекции (относительный риск 1,9; доверительный интервал 95%; 1,1-3,6). При этом абсолютное увеличение значения NEUT-GI на 10 SI было связано с менее значительным увеличением вероятности развития инфекции (относительный риск 2,7; доверительный интервал 95%; 1,1-6,6). Интерлейкин-6, ISS, применение кристаллоидов и переливание крови также ассоциировались с увеличением вероятности развития инфекции (рис. 4). Полученные данные демонстрируют, что ранние изменения значений NEUT-RI и NEUT-GI ассоциируются с риском развития нозокомиальной инфекции, регистрируемой в более поздние сроки. При этом выраженность повышения медиаторов воспаления и функциональная активность нейтрофилов (NEUT-RI и NEUT-GI) в крови может определять степень тяжести больных в критических состояниях.

Основной целью нашего исследования методом «случай-контроль» явилось определение выраженности различий значений расширенных параметров воспаления гематологического анализа у пациентов с инфекцией – по сравнению с пациентами, у которых инфекции не было. Мы обнаружили различия таких показателей, как NEUT-RI и NEUT-GI, в крови между пациентами, у которых развилась инфекция в течение 21 дня после тяжелой травмы, и теми, кто остался неинфицированным. Эти данные свидетельствуют о том, что увеличение функциональной активности нейтрофилов ассоциировалось с риском инфекции после травмы. По-видимому, с одной стороны, эти изменения могут отражать снижение иммунной защиты организма, с другой – являются следствием

изменения метаболизма и физиологии, которые способствуют ухудшению иммунной защиты организма.

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, фенотип и уровень активации которой стимулируют повреждение тканей. И, наоборот, стойкое воспаление может привести к снижению чувствительности нейтрофилов к компонентам комплемента, что, в свою очередь, может способствовать распространению инфекции [14]. Поэтому наряду с количественными показателями важна своевременная оценка функциональной активности нейтрофилов [15-17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установленная существенная взаимосвязь расширенных параметров воспаления гематологического анализа – интенсивности реактивности нейтрофилов (NEUT-RI) и зернистости нейтрофилов (NEUT-GI) – с риском развития инфекции у пациентов в критическом состоянии после травмы свидетельствуют о диагностической и прогностической значимости этих показателей, а также о возможности их использования в качестве ранних маркеров инфекционных осложнений. Мониторинг NEUT-RI и NEUT-GI позволяет оценить выраженность системного воспаления и генерализации инфекционного процесса.

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:

1. Agadzhanian VV, Ustyantseva IM, Pronskikh AA, Kravtsov SA, Novokshonov AV, Agalaryan AKh, Milukov AYU, Shatalin AV. Polytrauma. An acute management and transportation. Novosibirsk: Science, 2008. 320 p. Russian (Агаджанян В.В., Устьянцева И.М., Пронских А.А., Кравцов С.А., Новокшонов А.В., Агаларян А.Х., Милуков А.Ю., Шаталин А.А. Политравма. Неотложная помощь и транспортировка. Новосибирск: Наука, 2008. 320 с.)
2. 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.)

3. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome and the multiple organ dysfunction syndrome. *Crit. Care Med.* 1996; 125(8): 680-687.
4. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013; 381(9868): 774-775.
5. Simpson SQ. SIRS in the time of Sepsis-3. *Chest.* 2018; 153(1): 34-38.
6. Rudnov VA, Kulabukhov VV. Sepsis-3: revised key positions, potential problems and further practical steps. *Herald of Anesthesiology and Critical Care Medicine.* 2016; 13(4): 4-11. Russian (Руднов В.А., Кулабухов В.В. Сепсис - 3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги //Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016. Т. 13, № 4. С. 4-11.)
7. 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.
8. Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Agadzhanyan 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.)
9. 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.)
10. Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Petukhova OV, Zhevlakova YuA, Agalaryan AKh. 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., Жевлакова Ю.А., Агаларян А.Х. Прогностическая значимость маркеров воспаления, липополисахаридсвязывающего протеина и лактата в развитии сепсиса у пациентов с политравмой // Политравма. 2014. № 3. С. 15-23.)
11. 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.)
12. Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Agadzhanyan VV. Innovative laboratory technologies in diagnosis of sepsis. *Polytrauma.* 2018; (1): 52-59. Russian (Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Голошумов Н.П., Агаджанян В.В. Инновационные лабораторные технологии в диагностике сепсиса //Политравма. 2018. № 1. С. 52-59.)
13. 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.
14. 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.
15. Halbgambauer 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.
16. 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.
17. Larsen FF, Petersen JA. Novel biomarkers for sepsis: anarrative review. *Eur J Intern Med.* 2017; 45: 46-50.
18. 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.

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.

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

Алиев А.Р., врач клинической лабораторной диагностики, 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.

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 sciences, professor, deputy chief physician of clinical laboratory diagnostics, Regional Clinical Center of Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Russia.

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

Aliiev A.R., physician of clinical laboratory diagnostics, Regional Clinical Center of Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Russia.

Agadzhanyan V.V., MD, PhD, professor, chief physician, Regional Clinical Center of Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, 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