

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ВОСПАЛЕНИИ С УЧЕТОМ ЭТИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

PROGNOSTIC FACTORS OF MORTALITY IN GENERALIZED INFLAMMATION CONSIDERING THE ETIOLOGY OF THE INFECTIOUS PROCESS

Устьянцева И.М.
Хохлова О.И.
Кулагина Е.А.
Агаджанян В.В.

Ustyantseva I.M.
Khokhlova O.I.
Kulagina E.A.
Agadzhanyan V.V.

ГБУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров имени святой великомученицы Варвары», г. Ленинск-Кузнецкий, Россия,

Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection named after The Holy Great Martyr Barbara, Leninsk-Kuznetsky, Russia,

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия,

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia,

ФГБУ «Новокузнецкий научно-практический центр медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов» Минтруда России, г. Новокузнецк, Россия,

Novokuznetsk Scientific and Practical Center for Medical and Social Expertise and Rehabilitation of Disabled Persons, Novokuznetsk, Russia,

ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия

Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, Russia

Поиск предикторов летальных исходов при генерализованном воспалительном процессе до сих пор остается в центре внимания многих исследователей.

Цель настоящего исследования – оценить возможность использования клинических, метаболических параметров, показателей активации нейтрофилов и лимфоцитов в качестве предикторов летального исхода у пациентов с признаками генерализованного воспаления с учетом этиологии инфекционного процесса (бактериальной или вирусной).

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 170 человек с генерализованным воспалительным процессом бактериальной этиологии (когорта 1) и 150 – с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной внебольничной пневмонией, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. Учитывались данные, полученные на дату микробиологического подтверждения источника инфекции (когорта 1) или получения положительного результата РНК SARS-Cov-2 методом полимеразной цепной реакции (когорта 2).

Для выявления связи между летальным исходом и исследуемыми показателями использовали множественный регрессионный анализ.

Результаты. Установлено, что при генерализованном воспалении, обусловленном бактериальным инфекционным процессом, независимыми прогностическими факторами летального исхода являются возраст старше 60 лет, грамотрицательная микрофлора, уровень лактата выше 2,5 ммоль/л в цельной крови, количество лейкоцитов $> 20 \times 10^9/\text{л}$, интенсивность реактивности нейтрофилов (NEUT-RI) $> 75 \text{ FI}$, интенсивность гранулярности нейтрофилов (NEUT-GI) $> 170 \text{ SI}$.

The search for predictors of lethal outcomes of generalized inflammatory process is still the focus of many researchers.

Objective – to assess the possibility of using clinical and metabolic parameters, and indicators of neutrophil and lymphocyte activation as predictors of a lethal outcome in patients with signs of generalized inflammation, taking into account the etiology of the infectious process (bacterial or viral).

Materials and methods. A retrospective analysis of the results of examination of 170 people with the generalized inflammatory process of bacterial etiology (cohort 1) and 150 people with the new coronavirus infection (COVID-19) complicated by community-acquired pneumonia, who were in the intensive care unit, was carried out. Data obtained at the date of microbiological confirmation of the source of infection (cohort 1) or a positive result of SARS-Cov-2 RNA by polymerase chain reaction (cohort 2) were taken into account.

Multiple regression analysis was used to identify the relationship between the lethal outcome and the studied parameters.

Results. It has been established that in case of generalized inflammation caused by the bacterial infectious process, independent prognostic factors of a lethal outcome are age over 60 years, gram-negative microflora, lactate level above 2.5 mmol/l in whole blood, leukocyte count $> 20 \times 10^9/\text{l}$, intensity neutrophil reactivity (NEUT-RI) $> 75 \text{ FI}$, neutrophil granularity intensity (NEUT-GI) $> 170 \text{ SI}$.

Для цитирования: Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Кулагина Е.А., Агаджанян В.В. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ВОСПАЛЕНИИ С УЧЕТОМ ЭТИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА //ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2023. № 1, С. 51-60.

Режим доступа: <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/453>

DOI: 10.24412/1819-1495-2023-1-51-60

Независимыми прогностическими факторами летального исхода пациентов с генерализованным воспалением вирусной этиологии являются возраст старше 60 лет, сопутствующие заболевания (хроническая сердечная недостаточность и гипертоническая болезнь), уровень лактатемии выше 3 ммоль/л, относительное количество лимфоцитов, синтезирующих антитела (AS-LYMP), > 2,5 %.

Вывод. Предикторы летального исхода генерализованного воспалительного процесса зависят от этиологического фактора.

Ключевые слова: генерализованное воспаление; сепсис; новая коронавирусная болезнь; летальность; прогнозирование; предикторы.

Independent prognostic factors for the death of patients with generalized inflammation of viral etiology are age over 60 years, comorbidities (chronic heart failure and hypertension), lactate levels above 3 mmol/l, relative number of lymphocytes synthesizing antibodies (AS-LYMP), > 2.5 %.

Conclusion. The predictors of a lethal outcome of a generalized inflammatory process depend on the etiological factor.

Key words: generalized inflammation; sepsis; new coronavirus disease; mortality; forecasting; predictors.

Согласно международным рекомендациям по лечению сепсиса и септического шока (SSC 2021 – Surviving Sepsis Campaign – Кампания по выживанию при сепсисе), сепсис определяется как опасная для жизни дисфункция органов, вызванная нарушением регуляции реакции хозяина на инфекцию [1]. Патогномичным для сепсиса является наличие очага инфекции, синдрома системной воспалительной реакции (СВР) в сочетании с признаками органно-системной дисфункции [1, 2].

Неконтролируемая реакция организма на инфекцию сопровождается опасной для жизни дисфункцией органов, часто приводящей к смерти. Раннее выявление и своевременное лечение в первые часы после развития сепсиса улучшают исходы [1]. В центре внимания многих исследований по-прежнему остается поиск предикторов летальных исходов при сепсисе [2-4]. Однако усилия по выявлению прогностических факторов летальности весьма неоднозначны. Это может быть связано с использованием небольших выборок при проведении исследований в отдельных учреждениях или национальных баз данных с ограниченным количеством характеристик и параметров для конкретного пациента [3, 4].

К независимым маркерам летальности при сепсисе относят пожилой возраст, мультифокальные и сопутствующие заболевания, предшествующие инфекции [3], лактат, натрий, креатинин, количество лейкоцитов (WBC) и тромбоцитов в крови [3-5].

В исследованиях, опубликованных нами ранее, было показано, что по мере прогрессирования тяжести гипотензии увеличение уровня лактатемии ассоциируется с повышенным риском смерти у пациентов с

сепсисом [4, 5]. При этом установлено, что уровень лактата в цельной крови у пациентов с сепсисом является независимым прогностическим фактором летальности [5].

В недавно опубликованных исследованиях мы показали возможность использования инновационных гематологических параметров воспаления – активированных нейтрофилов (NEUT-GI – интенсивность зернистости нейтрофилов; NEUT-RI – интенсивность реактивности нейтрофилов) и лимфоцитов (RE-LYMP – реактивные лимфоциты; AS-LYMP – лимфоциты, синтезирующие антитела) у пациентов в критическом состоянии для диагностики сепсиса [6-8]. Мониторинг количества незрелых гранулоцитов (IG), статуса активации нейтрофилов (NEUT-RI и NEUT-GI) и лимфоцитов (AS-LYMP, RE-LYMP) может быть использован в дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной инфекции [9, 10]. Для бактериальной инфекции характерно увеличение функциональной активности нейтрофилов (NEUT-RI и NEUT-GI), тогда как наличие вирусной инфекции может сопровождаться увеличением функциональной активности лимфоцитов (AS-LYMP, RE-LYMP) [10].

Цель настоящего исследования – оценить возможность использования клинических, метаболических параметров, показателей активации нейтрофилов и лимфоцитов в качестве предикторов летального исхода у пациентов с признаками генерализованного воспаления с учетом этиологии инфекционного процесса (бактериальной или вирусной).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Сбор данных

Исследование проводилось в ГБУЗ «Кузбасский клинический

центр охраны здоровья шахтеров имени святой великомученицы Варвары» (г. Ленинск-Кузнецкий) на 550 коек.

Ретроспективный анализ охватывал период с января 2018 по декабрь 2022 года и включал 320 пациентов с генерализованным воспалением различной этиологии. Пациенты в возрасте до 18 лет и с рецидивирующими инфекциями кожи и мягких тканей были исключены.

Информированное согласие пациентов (или их близких родственников – в случае ограниченной способности больного к общению) было получено и соответствовало этическим принципам Хельсинкской декларации (2013 г.), «Правилам клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266). Исследование было одобрено этическим комитетом ГБУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров» (далее – центр).

Все необходимые переменные (демографические данные, характеристики пациентов и заболеваний, коморбидный статус, клинические исходы), используемые в этом исследовании, индивидуально для каждого пациента были получены из базы данных Медицинской информационной системы (МИС) центра.

Когорты пациентов

В зависимости от этиологии генерализованного воспаления ретроспективно были определены 2 когорты: в когорту 1 вошли пациенты с бактериальной инфекцией, в когорту 2 – с вирусной [10].

Первая когорта состояла из взрослых пациентов с сепсисом (n = 170), установленным в соответствии с критериями Сепсис-3 [11], нахо-

двигшихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в период с января 2018 по декабрь 2022 г. Пациенты были включены в исследование в случае установления источника инфекции и ее микробиологическом подтверждении, а также при обнаружении микроорганизмов в стерильных в норме тканях. Основной диагноз при поступлении в стационар — политравма, пневмония, перитонит, флегмона, эндобронхит, нагноение травм, остеомиелит. Пациентам проводилось лечение в соответствии со стандартами и протоколами оказания медицинской помощи (хирургическое вмешательство, антибиотикотерапия широкого спектра действия, инфузионная терапия, вазопрессоры по показаниям).

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

Вторая когорта была сформирована из пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной внебольничной пневмонией ($n = 150$), поступивших в ОРИТ в период с января 2020 г. по декабрь 2022 г. Учет случаев осуществлялся на дату регистрации сведений о положительном тесте на рибонуклеиновую кислоту (РНК) вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Степень тяжести новой коронавирусной инфекции оценивали согласно «Временным методическим рекомендациям. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) МЗ РФ. Версия 9 от 1.10.2020».

В качестве материала для этиологической лабораторной диагностики COVID-19 использовали назальные и/или назофарингеальные мазки. Выявление РНК SARS-CoV-2 осуществлялось методом ПЦР с гибридационной-флуоресцентной детекцией с

помощью наборов реагентов «Вектор-ПЦР-2019-nCoV-RG» по ТУ 21.20.23-088-05664012-2020 (г. Новосибирск, пос. Кольцово).

Клинико-функциональная оценка

Клинические данные для пациентов обеих когорт были получены из электронной истории болезни базы данных Медицинской информационной системы (МИС) центра на дату микробиологического подтверждения источника инфекции (1 когорта) и получения положительного результата РНК SARS-Cov-2 методом ПЦР (2 когорта).

Анализировали демографические данные (возраст, пол), коморбидный статус (сопутствующие заболевания), физиологические параметры (систолическое артериальное давление — САД, частоту сердечных сокращений — ЧСС, частоту дыхания — ЧД, температуру тела — T , °C), уровень сознания, тяжесть травмы, тяжесть состояния, показатели продолжительности пребывания в ОРИТ и летальность.

Для оценки нарушения сознания использовали шкалу комы Глазго (GCS — The Glasgow Coma Scale), тяжести травмы — ISS (Injury Severity Score — Оценка тяжести травмы), тяжести состояния — APACHE-III (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation — оценка острых физиологических и хронических функциональных изменений). Признаки органной дисфункции выявляли с помощью шкалы qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment — быстрая динамическая оценка органной недостаточности). Положительной оценку считали в случае обнаружения у пациента двух или более признаков: ЧД ≥ 22 вд/мин, САД ≤ 100 мм рт. ст., уровень сознания по шкале GCS < 15 баллов [11].

Лабораторные методы исследования

Образцы периферической венозной крови, собранные в пробирки с антикоагулянтом K_2 ЭДТА (Becton Dickinson), исследовали на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex Co., Япония). Оценивали основные параметры: гемоглобин, количество тромбоци-

тов, лейкоцитов, абсолютное и относительное количество нейтрофилов, незрелых гранулоцитов (IG), а также расширенные параметры воспаления (NEUT-GI — интенсивность зернистости нейтрофилов; NEUT-RI — интенсивность реактивности нейтрофилов; RE-LYMP — реактивные лимфоциты; AS-LYMP — лимфоциты, синтезирующие антитела).

Содержание лактата в цельной венозной крови определяли на анализаторе критических состояний Cobas b 221 (RocheLtd, Германия).

В сыворотке крови определяли глюкозу, креатинин, С-реактивный белок (СРБ) на аналитической модульной платформе «Cobas 6000 SWA» (Швейцария).

Статистический анализ

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

Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных (%) значений. Количественные переменные представлены в виде Me (LQ-UQ), где Me — медиана, (LQ-UQ) — интерквартильный разброс (IQR) (LQ — 25%, UQ — 75% квантили).

Сравнение когорт по непрерывным переменным проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При $p < 0,05$ различия считали значимыми.

Для выявления прогностических факторов летальности количественные переменные были преобразованы в двоичные (дихотомические) переменные на основе пороговых значений, установленных нами в предыдущих исследованиях [4-10]. Наличие признака принимали за 1, отсутствие — за 0.

Наличие связи между каждым интересующим нас предиктором и переменной отклика (летальный исход) устанавливали при помощи одномерной логистической регрес-

сии. При уровне «р», не превышающем критический уровень значимости, равный 0,05, предикторы считали значимыми; в последующем они были включены в многомерный анализ (множественной логистической регрессии). Используя обратную пошаговую множественную логистическую регрессию, идентифицировали факторы, независимо связанные с летальным исходом. Результаты представлены в виде отношения шансов с соответствующими 95%-ными доверительными интервалами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Демографические данные, основные и сопутствующие заболевания

Демографические данные, частоты встречаемости основных и

сопутствующих заболеваний в исследуемых когортах представлены в таблице 1.

Медиана возраста пациентов когорты 1 составила 56 (43-63) лет; большинство пациентов – мужчины (70 %). Среди основных заболеваний, течение которых сопровождалось развитием генерализованного воспаления, наиболее часто встречались политравма (38,8 %, в том числе сочетанные повреждения – 26,5 %, множественные повреждения – 12,3 %), абсцесс и/или флегмона (13,5 %), нагноение ран (11,8 %), пневмония (7,1 %).

Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь (32,4 %), сахарный диабет (28,2 %), хроническая сердечная недостаточность (21,8 %).

У пациентов когорты 2 медиана возраста составила 65 (49-72) лет; большинство из них также были мужчинами (60 %). У всех пациентов когорты 2 отмечали наличие внебольничной пневмонии вирусной этиологии. В 80 % случаев объем поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) был значительным или субтотальным (КТ 3-4 по адаптированной «эмпирической» визуальной шкале), что характеризовало течение тяжелой двусторонней полисегментарной внебольничной пневмонии. Среди сопутствующих заболеваний преобладали гипертоническая болезнь (38,7 %), сахарный диабет (34 %), хроническая сердечная недостаточность (24 %).

У некоторых пациентов обеих когорт отмечалось наличие более одного сопутствующего заболевания.

Таблица 1

Демографические данные, основные и сопутствующие заболевания у пациентов с генерализованным воспалительным процессом бактериальной (когорты 1) и вирусной (когорты 2) этиологии

Table 1

Demographic data, main and concomitant diseases in patients with generalized inflammatory process of bacterial (cohort 1) and viral (cohort 2) etiology

Когорты / Cohorts Пациенты / Patients (n)	1 когорты Сепсис (170) Cohort 1 Sepsis (170)	2 когорты COVID-19 (150) Cohort 2 COVID-19 (150)
Возраст, лет, Ме (IQR) / Age, y, Me (IQR)	56 (43-63)	65 (49-72)
Пол, женщины, n (%) / Sex, female, n (%)	51 (30)	60 (40)
Основные заболевания, n (%) / Main diseases, n (%)		
Политравма / Polytrauma:	66 (38.8)	-
Сочетанная / Concomitant	45 (26.5)	-
Множественная / Multiple	22 (12.3)	-
Послеоперационная раневая инфекция / Postoperative wound infection	15 (8.8)	-
Абсцесс и/или флегмона / Abscess and/or cellulitis	23 (13.5)	-
Остеомиелит / Osteomyelitis	10 (5.9)	-
Нагноение ран / Suppuration of wounds	20 (11.8)	-
Пневмония / Pneumonia	12 (7.1)	150 (100)
Эндоbronхит Endobronchitis	7 (4.1)	-
Инфекция мочевыводящих путей / Urinary tract infection	5 (2.9)	-
Инфекция кровотока / Bloodstream infection	2 (1.2)	-
Другое / Other	10 (5.9)	-
Коморбидность (сопутствующие заболевания) / Comorbidity (concurrent diseases), %:		
Гипертоническая болезнь / Hypertensive disease	55 (32.4)	58 (38.7)
Хроническая сердечная недостаточность / Chronic heart failure	37 (21.8)	36 (24.0)
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	48 (28.2)	51 (34.0)
Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease	8 (4.7)	11 (7.3)
Заболевания печени / Liver diseases	5 (0.3)	2 (1.3)
Заболевания почек / Renal diseases	2 (0.1)	1 (0.1)
Онкологические заболевания / Oncologic diseases	4 (2.2)	5 (2.3)

Примечание: Ме – медиана, (IQR) – интерквартильный разброс.

Note: Me – median, (IQR) – interquartile range.

Клинические, физиологические, микробиологические и лабораторные показатели

пациентов в исследуемых группах представлена в таблице 2.

Характеристика клинических и физиологических параметров у

У большинства пациентов обеих когорт определяли низкие значения САД, повышенные ЧСС и

ЧД в сравнении с референсными величинами данных показателей.

Оценка уровня сознания по шкале комы Глазго менее 15 баллов была выявлена у 12 % пациентов когор-

Таблица 2

Клинические и физиологические параметры пациентов с генерализованным воспалительным процессом бактериальной (когорты 1) и вирусной (когорты 2) этиологии

Table2

Clinical and physiological parameters in patients with generalized inflammatory process of bacterial (cohort 1) and viral (cohort 2) etiology

	1 когорты / cohort 1 сепсис / sepsis (170)		2 когорты / cohort 2 COVID-19 (150)	
	Median	IQR	Median	IQR
Физиологические параметры / Physiology Measures				
Систолическое давление крови, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mm Hg	110	103-130	115	97-115
ЧСС, уд/мин / Heart rate, bpm	107	103-112	102	97-115
Температура, °C / Temperature, °C	37.3	36.8-37.9	36.7	36.3-37.2
Частота дыхания, вдохов/мин / Respiratory rate, breaths per min	20	18-25	22	15-26
Клинические шкалы / Clinical scores				
Шкала комы Глазго, баллы / Glasgow Coma Scale, points	12	8-15	15	10-15
Оценка органной недостаточности, qSOFA, ≥ 2, n (%) Organ failure, qSOFA, ≥ 2, n (%)	34 (20 %)		27 (18 %)	
Исход / Outcomes				
Длительность пребывания в ОРИТ, дни / ICU length of stay, days	20	17-25	24	21-26
Летальность, n (%) / Mortality, n (%)	38 (22.4 %)		42 (28 %)	

Примечание: Me – медиана, (IQR) – интерквартильный разброс.

Note: Me – median, (IQR) – interquartile range.

Таблица 3

Характеристика выделенных микробных культур у пациентов с генерализованным воспалительным процессом бактериальной этиологии (когорты 1, n = 170)

Table3

Characterization of isolated microbial cultures in patients with a generalized inflammatory process of bacterial etiology (cohort 1, n = 170)

	Всего, абс. Total, abs. (n)	%
Положительные образцы биоматериалов / Positive samples of biomaterials:	356	100
Микробные ассоциации / Microbial associations	256	40
Монокультуры / Monocultures	100	60
Грамотрицательные микроорганизмы* / Gram-negative microorganisms*	52	52
Ферментирующие (<i>Escherichiacoli</i> , <i>Энтеробактерии</i>) <i>Fermenting bacteria (Escherichiacoli, Enterobactaria)</i>	45	45
Неферментирующие (<i>Acinetobacter Baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) <i>Non-fermenting bacteria (Acinetobacter Baumannii, Pseudomonas aeruginosa)</i>	7	7
Грамположительные* / Gram positive*	41	41
<i>Staphylococcus spp.</i>		
MRSA	3	3
MSSA	38	38
Грибы* / Fungi*	5	5
<i>Candida albicans</i>		
Анаэробная флора* / Anaerobic flora*	2	2

Примечание: * – процентное соотношение рассчитано из количества выделенных монокультур; MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк (methicillin-resistant *St. aureus*); MSSA – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк (methicillin-sensitive *St. aureus*).

Note: * – the percentage is calculated from the number of isolated monocultures; MRSA –methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA – methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*.

Таблица 4

Характеристика лабораторных параметров у пациентов с сепсисом (1 когорта) и новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной внебольничной пневмонией (2 когорта)

Table 4

Characterization of laboratory parameters in patients with sepsis (cohort 1) and new coronavirus infection COVID-19 complicated by community-acquired pneumonia (cohort 2)

Лабораторные показатели Laboratory measures	Диапазон нормальных значений Reference range	Когорты пациентов / Cohorts of patients		P *
		1 Когорта / cohort 1 (сепсис / sepsis) n = 170	2 когорта / cohort 2 (COVID-19) n = 150	
		Me (IQR)	Me (IQR)	
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	115 -155	108 (91-125)	114 (90-130)	1.0
Тромбоциты (× 10 ⁹ /л) Platelet count (× 10 ⁹ /l)	150-400	233 (201-281)	237 (159-298)	1.0
Уровень лейкоцитов в крови (× 10 ⁹ /л) White blood cell count (× 10 ⁹ /l)	4.0-10.6	22 (18-34)	8 (7-16)	< 0.01
Гематологические параметры воспаления (клеточные популяции) / Hematological parameters of inflammation (cell populations):				
Общее количество реактивных лимфоцитов (RE-LYMP), % Total number of reactive lymphocytes (RE-LYMP), %	0-5	0.6 (0.2-1.4)	6 (0.2-10.2)	1.0
Лимфоциты синтезирующие антитела (AS-LYMP), % Lymphocytes synthesizing antibodies (AS-LYMP), %	0	0.1 (0-0.3)	2.5 (0.2-8)	< 0.001
Интенсивность реактивности нейтрофилов (NEUT-RI), FI Neutrophil reactivity intensity (NEUT-RI), FI	35-55	82 (60-112)	53 (50-58)	0.024
Интенсивность зернистости нейтрофилов (NEUT-GI), SI Neutrophil granularity intensity (NEUT-GI), SI	134-163	170 (163-180)	140 (130-156)	0.034
Незрелые гранулоциты (IG), % Immature granulocytes (IG), %	0-0.6	7.9 (7-10)	1.2 (0.1-3.2)	< 0.001
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	3.9 - 6.1	13.5 (12.2-16.5)	12.8 (12.1-15.8)	1.0
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/l	80-130	116 (81-195)	118 (82-200)	1.0
Лактат, моль/л / Lactate, mmol/l	< 2	2.6 (2.1-4.8)	3.1 (2.3-5.2)	1.0
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	0-5	120 (70-240)	65 (43-170)	< 0.001

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

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

ты 1 и у 8 % пациентов 2 когорты, 20 % пациентов имели показатель органной недостаточности qSOFA ≥ 2 баллов на момент отбора данных.

При бактериологическом исследовании различных биоматериалов (трахеобронхиальный аспират, моча, кровь, отделяемое ран, интраоперационный материал – в зависимости от очага инфекции) пациентов когорты 1 было обнаружено 356 положительных образцов с идентификацией культур микроорганизмов в диагностически значимом титре (табл. 3). В 40 % случаев наблюдались микробные ассоциации, в 60 % – монокультуры микроорганизмов. Преимущественно

это были грамотрицательные бактерии (52 %), большинство из которых (86,5 %) были представлены группой ферментирующих микроорганизмов (*Escherichia coli* и энтерококки) (табл. 3). *Staphylococcus* sp. послужил причиной 41 % случаев инфекции. Культуры гриба *Candida albicans* и анаэробная флора идентифицированы соответственно в 5 % и 2 % от всех монокультур (табл. 3).

У всех пациентов, вошедших в настоящее исследование, в сыворотке крови отмечались повышенные уровни глюкозы, лактата, креатинина и СРБ. Количество лейкоцитов в крови было существенно повышено только у представителей

когорты 1 (табл. 4). При этом была обнаружена зависимость степени активации различных популяций лейкоцитов (нейтрофилов и лимфоцитов) в зависимости от этиологии воспалительного процесса. Так, у пациентов с бактериальной инфекцией (когорты 1) наблюдалась выраженная активация нейтрофилов, что проявлялось увеличением показателей их реактивности (NEUT-RI) и зернистости (NEUT-GI) одновременно с увеличением количества незрелых гранулоцитов (IG) (табл. 4). При вирусной инфекции (когорты 2) отмечалось значительное увеличение уровня лимфоцитов, синтезирующих антитела (AS-LYMP).

Результаты лечения и летальность

Длительность пребывания в ОРИТ в среднем варьировала от 17 до 26 дней.

Госпитальная летальность пациентов когорт 1 и 2 составила соответственно 22,4 % и 28 %. Наиболее частыми причинами летальных исходов были сердечно-легочные осложнения (40 %), полиорганная недостаточность с преимущественным поражением легких, почек и печени (47 %).

Предикторы неблагоприятных исходов при генерализованном воспалении в зависимости от типа патогена (бактериальный или вирусный)

Факторы, связанные с летальностью при однофакторном и многофакторном анализе в исследуемых когортах, приведены в таблице 5.

У пациентов когорты 1 проведение однофакторного анализа показало, что возраст пациента старше 60 лет, наличие хронической сердечной недостаточности в анамнезе были связаны с более высокими шансами летального исхода, тогда как наличие гипертонической болезни и сахарного диабета, наоборот, были связаны с более низкими шансами смерти. В свою очередь, значения САД < 90 мм рт. ст., ЧСС > 100 уд/мин, инфицирование грамотрицательной микрофлорой, уровень лактата > 2,5 ммоль/л, СРБ > 250 мг/л, лейкоцитов (WBC) > 20×10^9 /л, NEUT-RI > 75 FI, NEUT-GI > 170 SI были каждый в отдельности связаны с большей вероятностью развития летального исхода.

При многофакторном анализе установлено, что возраст > 60 лет, инфицирование грамотрицательной микрофлорой, лактат > 2,5 ммоль/л, СРБ > 250 мг/л, WBC > 20×10^9 /л, реактивность нейтрофилов NEUT-RI > 75 FI и гранулярность нейтрофилов NEUT-GI > 170 SI ассоциируются с большей вероятностью летального исхода и являются независимыми прогностическими факторами летальности у пациентов с генерализованным воспалительным процессом бактериальной этиологии.

У пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной внебольничной пневмонией (когорта 2), при проведении одномерной логистической регрессии для установления факторов, связанных с летальными исходами обнаружено, что такие факторы, как возраст > 60 лет, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, гипертоническая болезнь в анамнезе, ЧД > 22 вдохов/мин, ЧСС > 100 уд/мин, уровень лактата > 3 ммоль/л, уровень лимфоцитов, синтезирующих антитела, AS-LYMP > 2,5 % связаны с высокими шансами регистрации летального исхода, в то время как уровень СРБ > 150 мг/л – с меньшими шансами (табл. 5).

При многофакторном анализе установлено, что у пациентов с вирусной инфекцией (в нашем случае COVID-19) возраст > 60 лет, хроническая сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь в анамнезе, уровень лактата > 3 ммоль/л и количество лимфоцитов, синтезирующих антитела, AS-LYMP > 2,5 % являются независимыми факторами летального исхода.

ОБСУЖДЕНИЕ

Это исследование является продолжением предыдущего ретроспективного исследования, проведенного в нашем учреждении для оценки клинических, метаболических проявлений, статуса активации клеточных популяций лейкоцитов при генерализованном воспалении в дифференциальной диагностике бактериальной и вирусной инфекции [9, 10]. В двух разных когортах инфицированных пациентов, отличающихся типом патогена (бактериальным и вирусным), зарегистрированы летальные исходы у пациентов с сепсисом (когорта 1) – в 22,2 % случаев, у пациентов с COVID-19, осложненной внебольничной пневмонией (когорта 2), – в 34,8 % случаев [10].

В текущем исследовании с большим количеством наблюдений (n = 320) относительное количество летальных случаев в когортах инфицированных пациентов практически не отличалось от первоначально опубликованных данных и

составило в когортах 1 и 2 соответственно 22,4 % и 28 %.

Многие прогностические факторы летальности, установленные нами ранее [4, 8-10], были подтверждены в этом исследовании, включая пожилую возраст, сопутствующие заболевания, уровень лактата, лейкоцитов и СРБ в крови. Однако физиологические показатели (САД, ЧСС, ЧД), обычно ассоциируемые с тяжестью реакции на инфекцию [5], не являлись предикторами летальности. По-видимому, это может быть связано с тем, что между показателями летальности и величинами САД, ЧСС, ЧД существует U-образная зависимость, и вероятность летального исхода с наивысшими и наименьшими квартилями их значений существенно выше, чем при нормальном или умеренном повышении этих показателей [5].

В результате множественного логистического регрессионного анализа установлено, что новыми значимыми прогностическими факторами летальности пациентов с генерализованным воспалительным процессом бактериальной этиологии являются расширенные параметры воспаления гематологического анализа – NEUT-RI > 75 FI и NEUT-GI > 170 SI, тогда как у пациентов с внебольничной пневмонией вирусной этиологии (PHK-SARS-CoV2) – увеличение уровня лимфоцитов, синтезирующих антитела (AS-LYMP > 2,5 %).

Сильная сторона данного исследования заключается в использовании для анализа достаточно большого количества клинических, физиологических, микробиологических и лабораторных параметров, что позволяет с большей уверенностью подтвердить ранее полученные результаты и выявить новые факторы, связанные с летальным исходом при генерализованном воспалительном процессе (расширенные параметры воспаления гематологического анализа: у пациентов с бактериальной инфекцией – статус активации нейтрофилов (NEUT-RI и NEUT-GI), у пациентов с вирусной инфекцией – статус активации лимфоцитов (AS-LYMP)), с помощью которых можно улучшить стратификацию

Таблица 5
 Факторы однофакторного и многофакторного анализа, связанные с летальными исходами пациентов
 исследуемых когорт
 Table 5
 Factors of univariate and multivariate analysis associated with lethal outcomes of patients in the studied
 cohorts

	Однофакторный анализ Univariate analysis			Многофакторный анализ Multivariate analysis		
	ОШ / OR	95% ДИ / CI	p	ОШ / OR	95% ДИ / CI	p
Летальность когорты 1 (сепсис)* / Mortality Cohort 1 (sepsis)*						
Возраст > 60 лет Age > 60 years	2.01	1.23-3.59	0.007	2.21	1.32-3.97	0.008
Гипертоническая болезнь Hypertonic disease	0,63	0.52-0.98	0.0035	NS	NS	NS
Сахарный диабет Diabetes mellitus	0.55	0.31-0.96	0.034	NS	NS	NS
Хроническая сердечная недостаточность Chronic heart failure	3.10	1.43-6.75	0.004	NS	NS	NS
САД < 90 мм рт. ст. MAP < 90 mm Hg	2.77	1.25-6.16	0.012	NS	NS	NS
ЧСС > 100 уд/мин HR > 100 per min	2.16	1.044	0.035	NS	NS	NS
Грамотрицательные микроорганизмы Gram-negative microorganisms	6.31	1.95-20.40	0.002	6.85	1.53-30.63	0.012
Лактат > 2,5 ммоль/л Lactate > 2.5 mmol/l	3.77	2.18-6.51	< 0.001	3.12	1.73-5.65	< 0.001
СРБ, мг/л > 250 мг/л CRP, mg/l > 250 mg/l	5.02	2.03-12.04	< 0.001	4.91	1.97-12.23	< 0.001
Лейкоциты (WBC) > 20 × 10 ⁹ /л WBC > 20 × 10 ⁹ /l	2.11	1.11-4.00	0.022	2.18	1.10-4.22	0.026
Интенсивность реактивности нейтрофилов NEUT-RI > 75 FI	2.70	1.54-4.75	< 0.001	2.25	1.21-4.21	0.011
Интенсивность зернистости нейтрофилов NEUT-GI > 170 SI	2.5	1.58-3.5	< 0.001	1.80	1.04-2.98	0.029
Летальность Когорты 2 (COVID-19)** / Mortality Cohort 2 (COVID-19)**						
Возраст > 60 лет Age > 60 years	2.28	1.13-4.57	0.021	4.00	1.51-10.57	0.005
Гипертоническая болезнь Hypertonic disease	2.47	1.59-3.85	< 0.001	1.78	1.06-2.98	0.029
Диабет Diabetes mellitus	2.52	1.62-3.93	< 0.001	NS	NS	NS
Хроническая сердечная недостаточность Chronic heart failure	4.38	1.79-10.70	0.001	4.04	1.11-14.65	0.034
ЧД > 22 вдохов/мин RE > 22 breaths per min	4.46	2.34-10.3	< 0.001	NS	NS	NS
ЧСС > 100 уд/мин HR > 100 beats per min	2.66	1.83-2.10	< 0.001	NS	NS	NS
Лактат > 3 ммоль/л Lactate > 3mmol/l	3.60	1.82-7.10	< 0.001	4.91	1.97-12.23	0.001
С-РБ, мг/л > 150 мг/л CRP, mg/l > 150 mg/l	1.66	1.33-5.32	0.035	NS	NS	NS
Лимфоциты синтезирующие антитела, AS-LYMP > 2.5 %	4.06	2.05-8.06	< 0.001	3.35	1.39-8.07	0.026

Примечание: * – среди пациентов с сепсисом (когорты 1, n = 170); ** – среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной внебольничной пневмонией (когорты 2, n = 150); ОШ / OR – отношение шансов (oddsratio); NS (nonsignificant) – незначимая.

Note: * – among patients with sepsis (cohort 1, n = 170); ** – among patients with new coronavirus infection COVID-19 complicated by community-acquired pneumonia (cohort 2, n = 150); OR – odds ratio; NS – not significant.

риска, персонализировать этапы лечения для снижения риска неблагоприятных исходов.

На практике синдром генерализованного воспаления как бактериальной, так и вирусной этиологии часто рассматривается как единый патологический процесс и имеет общую стратегию ведения — раннее интенсивное лечение критических состояний. Однако полученные результаты проведенного исследования подчеркивают тот факт, что генерализованное воспаление в зависимости от этиологии инфекционного процесса представляет собой гетерогенную патологию, что определяет необходимость индивидуального подхода к ее лечению.

Усилия по дифференциации и прогнозированию неблагоприятных исходов при генерализованном воспалении должны предусматри-

вать анализ физиологических данных, учитывать сопутствующие заболевания пациента, локализацию и этиологию инфекции, лабораторные показатели, включая расширенные показатели воспаления гематологического анализа — статус активации нейтрофилов (NEUT-RI и NEUT-GI) и лимфоцитов (AS-LYMP), чтобы лучше учесть эту неоднородность и улучшить прогнозы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При генерализованном воспалении, обусловленном бактериальным инфекционным процессом, независимыми прогностическими факторами летального исхода являются возраст старше 60 лет, грамотрицательная микрофлора, уровень лактата выше 2,5 ммоль/л в цельной крови, количество лейкоцитов $> 20 \times 10^9/\text{л}$, сверхпоро-

говые показатели функциональной активности нейтрофилов: NEUT-RI $> 75 \text{ FI}$, NEUT-GI $> 170 \text{ SI}$.

Независимыми прогностическими факторами летального исхода пациентов с генерализованным воспалением вирусной этиологии являются возраст старше 60 лет, сопутствующие заболевания (хроническая сердечная недостаточность и гипертоническая болезнь), уровень лактата выше 3 ммоль/л, увеличение функциональной активности лимфоцитов (AS-LYMP) $> 2,5 \%$.

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:

- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*. 2021; 49(11): e1063-e1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337
- Ustyantseva IM, Agadzhanian VV. Comments on the new international recommendations for the treatment of sepsis and septic shock SSC 2021: what changed in clinical and laboratory diagnosis. *Polytrauma*. 2022; (2): 6-17. Russian (Устьянцева И.М., Агаджанян В.В. Комментарии к новым международным рекомендациям по лечению сепсиса и септического шока SSC 2021: что изменилось в клинической и лабораторной диагностике //Политравма. 2022. № 2. С. 6-17.)
- Horn DL, Shen J, Roberts E, Wang TN, Li KS, O'Keefe GE, et al. Predictors of mortality, limb loss, and discharge disposition at admission among patients with necrotizing skin and soft tissue infections. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020; 89(1): 186-191.
- Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Petukhova OV, Zhevlakova YuA, Agalaryan Akh. The prognostic value of the inflammation markers, lipopolysaccharide-binding protein and blood lactate in the sepsis development in patients with polytrauma. *Polytrauma*. 2014; (3): 15-23. Russian (Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В., Жевлакова Ю.А. Агаларян А.Х. Прогностическая значимость маркеров воспаления, липополисахаридсвязывающего протеина и лактата в развитии сепсиса у пациентов с политравмой // Политравма. 2014. № 3. С. 15-23.)
- Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Agadzhanian VV. Blood lactate as a predictor of mortality in patients with polytrauma. *Polytrauma*. 2017; (4): 44-58. Russian (Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Агаджанян В.В. Уровень лактата в крови как прогностический фактор летальности у пациентов с политравмой //Политравма. 2017. № 4. С. 44-58.)
- Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Goloshumov NP, Agadzhanian VV. Innovative laboratory techniques in sepsis diagnosis. *Polytrauma*. 2018; (1): 52-59. Russian (Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Голошумов Н.П., Агаджанян В.В. Инновационные лабораторные технологии в диагностике сепсиса //Политравма. 2018. № 1. С.52-59.)
- Ustyantseva IM, Kulagina EA, Aliev AR, Agadzhanian VV. A relationship of extended inflammation parameters of hematological analysis (NEUT-RI, NEUT-GI, RE-LYMP, AS-LYMP) with risk of infection in polytrauma. *Polytrauma*. 2019. (3): 6-15. Russian (Устьянцева И.М., Кулагина Е.А., Алиев А.Р., Агаджанян В.В. Взаимосвязь расширенных параметров воспаления гематологического анализа (NEUT-RI, NEUT-GI, RE-LYMP, AS-LYMP) с риском развития инфекции при политравме //Политравма. 2019. № 3. С. 6-15.)
- Ustyantseva IM, Kulagina EA, Aliev AR, Goloshumov NP, Agadzhanian VV. Monitoring of hematological parameters of inflammation in development of fatal multiple organ dysfunction in a patient with sepsis of high risk group. *Polytrauma*. 2020. (1): 41-46. Russian (Устьянцева И.М., Кулагина Е.А., Алиев А.Р., Голошумов Н.П., Агаджанян В.В. Мониторинг гематологических параметров воспаления в развитии фатальной полиорганной дисфункции у пациента с сепсисом из группы высокого риска //Политравма. 2020. № 1. С. 41-46.)
- Ustyantseva IM, Zinchenko MA, Gusevnikov YuA, Kulagina EA, Aliev AR, Agadzhanian VV. SARS-COV-2. Inflammation markers. *Polytrauma*. 2020; (4): 35-43. Russian (Устьянцева И.М., Зинченко М.А., Гусельникова Ю.А., Кулагина Е.А., Алиев А.Р., Агаджанян В.В. SARS-COV-2. Маркеры воспаления //Политравма. 2020. № 4. С. 35-43.)
- Ustyantseva IM, Zinchenko MA, Kulagina EA, Aliev AR, Agadzhanian VV. Clinical and laboratory features of systemic inflammation syndrome with consideration of etiology of infectious process (viral and bacterial). *Polytrauma*. 2021. (3): 17-27. Russian (Устьянцева И.М., Зинченко М.А., Кулагина Е.А., Алиев А.Р., Агаджанян В.В. Клинико-лабораторные особенности синдрома системного воспаления с учетом этиологии инфекционного процесса (вирусной и бактериальной) //Политравма. 2021. № 3. С. 17-27.)
- 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.

Сведения об авторах:

Устьянцева И.М., д.б.н., профессор, заведующая клинико-диагностической лабораторией, ГБУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров имени святой великомученицы Варвары», г. Ленинск-Кузнецкий, Россия; профессор кафедры медицинской биохимии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Хохлова О.И., д.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Новокузнецкий научно-практический центр медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов» Минтруда России, г. Новокузнецк, Россия.

Кулагина Е.А., врач клинической лабораторной диагностики, ГБУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров имени святой великомученицы Варвары», г. Ленинск-Кузнецкий, Россия.

Агаджанян В.В., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия.

Адрес для переписки:

Устьянцева И.М., ГБУЗ ККЦОЗШ, ул. 7 микрорайон, № 9, г. Ленинск-Кузнецкий, Кемеровская область, Россия, 652509
Тел: +7 (384-56) 2-38-88
E-mail: irmaust@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 15.02.2023

Рецензирование пройдено: 24.02.2023

Подписано в печать: 01.03.2023

Information about authors:

Ustyantseva I.M., doctor of biological sciences, professor, chief of clinical and diagnostic laboratory, Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection named after The Holy Great Martyr Barbara, Leninsk-Kuznetsky, Russia; professor of department of medical biochemistry, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Khokhlova O.I., MD, PhD, senior researcher, Novokuznetsk Scientific and Practical Center for Medical and Social Expertise and Rehabilitation of Disabled Persons, Novokuznetsk, Russia.

Kulagina E.A., doctor of clinical laboratory diagnostics, Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection named after The Holy Great Martyr Barbara, Leninsk-Kuznetsky, Russia.

Agadzhanyan V.V., MD, PhD, professor, senior researcher, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, Russia.

Address for correspondence:

Ustyantseva I.M., Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection named after The Holy Great Martyr Barbara, 7th district, 9, Leninsk-Kuznetsky, Kemerovo region, Russia, 652509
Tel: +7 (384-56) 2-38-88
E-mail: irmaust@mail.ru

Received: 15.02.2023

Review completed: 24.02.2023

Passed for printing: 01.03.2023

