

## ИНФОРМАЦИОННАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭОЗИНОПЕНИИ В ОЦЕНКЕ ГЕНЕЗА И ТЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

А. А. Савицкий<sup>1,2</sup>, В. А. Руднов<sup>1,2</sup>

## THE INFORMATIONAL VALUE OF EOSINOPENIA IN EVALUATING THE GENESIS AND COURSE OF A SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE

A. A. Savitsky<sup>1,2</sup>, V. A. Rudnov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Уральский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Медицинское объединение «Новая больница», г. Екатеринбург

Развитие критических состояний сопровождается снижением числа эозинофилов в периферической крови. В этой связи появилось предположение, что эозинопения может рассматриваться в качестве диагностического маркера сепсиса. *Цель:* определить возможность рассмотрения определённого уровня эозинофилов при развитии синдрома системной воспалительной реакции (СВР) в качестве биомаркера сепсиса. *Методы.* В исследование включено 143 пациента с критериями СВР, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии. Согласно клинико-лабораторным признакам сформированы группа больных сепсисом и две группы с синдромом СВР неинфекционного генеза – инсультом и инфарктом миокарда. Абсолютное количество эозинофилов (КЭ) и уровень С-реактивного белка измеряли в течение 1–2-х суток и в динамике на 3–5-е сутки пребывания в ОРИТ. *Результаты.* На момент поступления среднее КЭ у пациентов с сепсисом составило 75 кл/мкл, при этом у выживших – 100 кл/мкл, умерших – 50 кл/мкл. При контрольном исследовании на 3–5-е сутки происходил значительный рост КЭ у выживших пациентов, в то время как среди умерших КЭ существенно не изменялось. ROC-анализ показал, что на высокий риск смерти указывает КЭ  $\leq 220$  кл/мкл (AUC = 0,828, чувствительность 100%, специфичность 61,5%) при поступлении. В динамике на 3–5-е сутки от момента поступления риск неблагоприятного прогноза наблюдался при снижении КЭ  $\leq 120$  кл/мкл (AUC = 0,911, чувствительность 92,31%, специфичность 69,23%). При КЭ на 1–2-е сутки  $< 220$  кл/мкл отношение шансов (ОШ) смерти у больных сепсисом составляет 21, а в динамике при КЭ на 3–5-е сутки  $< 120$  кл/мкл ОШ достигает 27. *Заключение.* Снижение КЭ менее 80 кл/мкл указывает на инфекционную природу СВР. КЭ при сепсисе коррелирует с тяжестью состояния и риском развития неблагоприятного исхода.

*Ключевые слова:* эозинопения, маркер, сепсис, прогноз исхода.

The development of critical conditions is accompanied by lower peripheral blood eosinophil levels. In this connection, it is suggested that eosinopenia may be regarded as a diagnostic marker of sepsis. *Objective:* to determine whether the definite level of eosinophils may be considered as a biomarker of sepsis when the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) develops. *Methods.* The investigation enrolled 143 intensive care unit (ICU) patients meeting the SIRS criteria. According to clinical and laboratory signs, the patients were assigned to a group of sepsis and two groups of non-infectious SIRS (stroke and myocardial infarction). Absolute eosinophil counts (EC) and C-reactive protein levels were measured during 1-2 days and over time on days 3-5 of ICU stay. *Results.* At admission, the mean EC was 75 cells/ $\mu$ l in patients with sepsis, 100 cells/ $\mu$ l in survivors, and 50 cells/ $\mu$ l in died persons. On days 3-5, control examination showed a considerable rise in EC in the survivors and no substantial change in EC in the deceased. ROC analysis demonstrated that the admission EC of  $\leq 220$  cells/ $\mu$ l (AUC = 0.828; sensitivity, 100%; specificity, 61.5%) were indicative of a high death risk. On days 3-5 after admission, the risk of unfavorable prognosis was observed with a decrease in CE  $\leq 120$  cells/ $\mu$ l (AUC = 0.911; sensitivity, 92.31%; specificity, 69.23%). With CE of  $< 220$  cells/ $\mu$ l on days 1-2, the odds ratio (OR) for death was 21 in patients with sepsis and, over time, with CE of  $< 120$  cells/ $\mu$ l on days 3-5, OR was as high as 27. *Conclusion.* The reduction of CE to less than 80 cells/ $\mu$ l is suggestive of the infection pattern of SIRS. CE in sepsis correlates with its severity and the risk for a poor outcome.

*Key words:* eosinopenia, marker, sepsis, prognosis of outcome.



Сепсис является одной из наиболее распространенных причин летальности в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [2].

Известно, что изменения, возникающие в организме при данном патологическом процессе, носят практически глобальный характер. Запущенный каскад гуморальных и клеточных реакций реализуется в виде системного воспаления и сопровождается отклонением от нормальных значений многих функциональных характеристик, регуляторных белков и форменных элементов крови [16].

Неспецифичность синдрома системной воспалительной реакции (СВР) создаёт заметные трудности в постановке диагноза сепсиса и может влиять на время начала адекватной терапии [23, 24]. В этой связи крайне важным, в том числе и определяющим лечебную тактику, является проведение дифференциальной диагностики её природы: инфекционная или неинфекционная [37]. Используемая с этой целью стандартная микробиологическая диагностика требует не менее 48 ч, а в большинстве случаев и более длительного срока. Кроме того, на её результаты могут влиять предшествующая антибактериальная терапия, трудности или дефекты забора биологического материала. Нередко у пациентов, требующих длительного пребывания в ОРИТ при использовании инвазивных методов органно-системной поддержки, возникают проблемы, связанные с клинической интерпретацией выделенного микроорганизма – разделением процессов инфекции и колонизации. Ранняя диагностика сепсиса, до получения результатов микробиологического исследования, способствует своевременному началу целенаправленной терапии и снижению смертности [45].

По этой причине в клинической практике для ранней диагностики сепсиса стали использовать определение в различных биологических средах ряда биомаркеров, под которыми понимают отдельные молекулярные субстанции, указывающие на развитие патологического процесса и характеризующие его тяжесть [27].

К «идеальному» биомаркеру сепсиса предъявлены следующие требования: высокая чувствительность и специфичность; доступность для практики; быстрое получение результата; высокая воспроизводимость; корреляция с тяжестью состояния и исходом; совпадение динамики содержания с клинической реакцией на проводимую терапию [28].

К настоящему времени в качестве биомаркеров сепсиса в экспериментальных условиях и в клинике рассмотрено около двухсот различных эндогенных субстанций [34], из которых наиболее подробно – прокальцитонин (ПКТ) [9, 19, 44], С-реактивный белок (СРБ) [26, 32], проаденомедулин [7], TREM-1 [14], TNF [31, 35], ИЛ-6 [10], ИЛ-8 [42], LPS-binding protein [12], эндотоксин

[21]. А в самое последнее время появились аргументы в пользу целесообразности определения ST-фрагмента sCD-14 рецептора моноцитов, названного пресепсином [11, 40]. Однако, согласно позиции экспертов, ни один из них на сегодняшний день не может претендовать на роль общепризнанного биомаркера сепсиса [8]. Среди проблемных моментов у отдельных из них отмечают недостаточно высокую чувствительность и специфичность (менее 90%), ограниченное количество клинических наблюдений или их труднодоступность для клинической практики.

Снижение числа циркулирующих эозинофильных лейкоцитов при острой инфекции впервые было описано в 1893 г. J. Zappert [46]. Некоторые авторы считают, что нормальное количество эозинофилов (КЭ) в периферической крови составляет 150–400 клеток в мкл [13]. Таким образом, делать заключение об эозинопении (ЭП) можно тогда, когда абсолютное значение эозинофилов в периферической крови снижается менее 150 клеток в мкл. Идея использовать число эозинофилов в качестве диагностического показателя, уточняющего природу СВР, принадлежит К. Abidi и его коллегам, которые показали, что ЭП могла бы быть использована в качестве диагностического критерия сепсиса [1]. Данное исследование, подкупающее своей доступностью, побудило клиницистов к его продолжению [17, 18, 36, 39]. Однако по результатам анализа выполненных работ выводы их авторов оказались неоднозначными. Некоторые специалисты вообще ставят под сомнение способность различать инфекционный процесс по величине ЭП [33, 38, 41].

Кроме того, отсутствуют данные по сравнению степени развития ЭП у пациентов с соматической патологией, демонстрирующих развитие СВР в ответ на тканевое повреждение неинфекционного генеза, и больных сепсисом. Не определена роль и динамического контроля КЭ в процессе интенсивной терапии как прогностического маркера и показателя тяжести состояния у критически больных.

Цель исследования: определение информативной ценности КЭ при развитии синдрома СВР в качестве биомаркера сепсиса и показателя, отражающего тяжесть состояния и прогноз исхода патологического процесса.

#### Материалы и методы

Проведено про- и ретроспективное исследование с использованием специальных информационно-регистрационных карт. Обследованы 143 пациента, госпитализированных в ОРИТ МО «Новая больница» г. Екатеринбурга с формированием следующих групп: исследуемой (пациенты с внебольничной пневмонией, осложнённой сепсисом)



и двух контрольных групп (пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения – ОНМК и острым инфарктом миокарда – ОИМ).

Критерии включения: возраст старше 18 лет; подтверждённый диагноз ОНМК, ОИМ, внебольничной пневмонии, осложнённой сепсисом; наличие не менее двух критериев СВР у пациентов с ОНМК и ОИМ.

Критерии исключения: длительность пребывания в ОРИТ менее суток; беременность и лактация.

Диагноз внебольничной пневмонии устанавливали на основании клинико-лабораторных, рентгенологических и микробиологических исследований; о развитии сепсиса судили согласно критериям ACCP/SCCM, 1992 г. [6]. Диагноз ОНМК формулировали по клиническим данным и результатам магнитно-резонансной томографии. Диагностику ОИМ осуществляли по сочетанию клинических данных, результатов лабораторных (маркеры ОИМ – Troponin T, КФК, МВ-КФК) и инструментальных исследований (ЭКГ, эхокардиографии, коронароангиографии).

Каждую из групп в зависимости от исхода разделили на подгруппы выживших и умерших.

Общую тяжесть состояния определяли по шкале APACHE-II [22], а наличие и тяжесть органной дисфункции – по шкале SOFA [43]. Абсолютное КЭ измеряли в течение 1–2-х суток и в динамике на 3–5-е сутки пребывания в ОРИТ гематологическим анализатором «Pentra ABX-60» (ABX, Франция). Уровень СРБ крови у пациентов с сепсисом в течение 1–2-х суток и в динамике на 3–5-е сутки пребывания в ОРИТ исследовали с помощью биохимического анализатора «Integra 400+» (Hoffmann La Roche, Швейцария). Для всех категорий пациентов определяли 28-суточную летальность от любых причин.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ MedCalc® 12-й версии. Результаты приведены в виде медианы (Me), нижнего ( $Q_{25}$ ) и верхнего ( $Q_{75}$ ) квартилей. Для сравнения коли-

чественных показателей двух выборок применяли непараметрический критерий Манна – Уитни (U-тест). Для сравнения качественных показателей двух выборок использовали критерий  $\chi^2$ , при необходимости применяли поправку Йетса и точный критерий Фишера. Для сравнения нескольких групп больных использовали ранговый анализ вариаций по тесту Крускала – Уоллиса с критерием Данна. Для сравнения количественных показателей одной выборки в динамике применяли непараметрический критерий Уилкоксона, для оценки прогностической значимости КЭ и уровня СРБ – ROC-анализ. При проведении ROC-анализа рассчитывали площадь под ROC-кривой с указанием 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ), порога отсечения, чувствительности и специфичности с указанием 95% ДИ. Для определения шансов риска смерти при ЭП использовали показатель отношения шансов (ОШ) с указанием 95% ДИ. Для создания кривых выживаемости (времени до наступления события) использовали метод Каплана – Мейера. Корреляционный анализ взаимосвязи показателей проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Реализацию поставленной цели исследования проводили с позиций определения соответствия избранного критерия ЭП требованиям к «идеальному» биомаркеру сепсиса.

**Диагностика природы СВР.** При сравнении исходных характеристик пациентов с сепсисом, ОНМК и ОИМ не получили статистических различий по таким показателям, как возраст, пол, общая тяжесть состояния по шкале APACHE-II, тяжесть органной дисфункции по шкале SOFA. Во всех случаях присутствовал синдром СВР в сочетании с органно-системной недостаточностью той или иной степени выраженности. Отражением сравнимой тяжести состояния при поступлении в ОРИТ служила и сопоставимая летальность (табл. 1).

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов

| Показатель                    | Сепсис (n = 40) | ОНМК (n = 59) | ОИМ (n = 44) | p                                                  |
|-------------------------------|-----------------|---------------|--------------|----------------------------------------------------|
| Возраст, лет                  | 74 (53,81)      | 71 (58,80)    | 75 (63,80)   | 0,454                                              |
| Мужской пол, n (%)            | 18 (45)         | 23 (38,98)    | 24 (54,55)   | 0,3918                                             |
| APACHE II, балл               | 16 (12,24)      | 13 (12,25)    | 14 (7,18)    | 0,062                                              |
| SOFA, балл                    | 5 (2,8)         | 5 (2,8)       | 3 (0,7)      | 0,152                                              |
| Количество лейкоцитов, кл/мкл | 75 (0,180)      | 120 (82, 160) | 130 (97,222) | $p_1 = 0,008$ ;<br>$p_2 = 0,044$ ;<br>$p_3 = 0,13$ |
| Летальность, n (%)            | 20 (50)         | 35 (59,32)    | 23 (52,27)   | 0,7355                                             |

Примечание: Данные представлены в виде Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ );  $p_1$  – при сравнении группы пациентов с сепсисом и ОИМ,  $p_2$  – при сравнении группы пациентов с сепсисом и ОНМК;  $p_3$  – при сравнении группы пациентов с ОНМК и ОИМ.



Вместе с тем установлено, что на момент поступления в стационар среднее КЭ у пациентов с сепсисом составляло 75 кл/мкл и оказалось статистически значимо ниже, чем у пациентов с ОНМК и ОИМ (табл. 1).

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 80 кл/мкл. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,939 (95% ДИ 0,870–0,978), чувствительность – 80,8% (95% ДИ 60,6–93,4), а специфичность – 95,6% (95% ДИ 87,6–99,0),  $p < 0,0001$  (рис. 1).

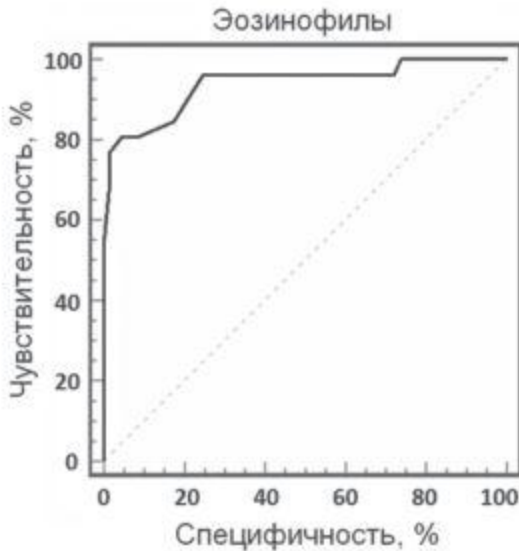


Рис. 1. ROC-кривая (от англ. Receiver Operating Characteristic curve, кривая зависимости количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров). Информативная ценность КЭ в определении генеза СВР

Таким образом, КЭ ниже 80 кл/мкл может с приемлемой долей вероятности быть расценено в качестве маркера синдрома СВР, связанного с инфекцией. Результаты нашего исследования подтверждают имеющиеся в литературе сведения о возможности развития ЭП при различных критических состояниях [20, 25, 29, 30]. Вместе с тем они показывают, что её наибольшая выраженность и скорость развития наблюдаются при тяжёлых бактериальных инфекциях, в частности при пневмонии, осложнённой сепсисом. По-видимому, это связано с активным участием эозинофилов в реализации реакции системного воспаления инфекционной природы [3–5, 15].

При динамическом исследовании на 3–5-е сутки на фоне проводимой интенсивной терапии КЭ в группах лиц с сепсисом увеличивалось, в то время как при ОНМК и ОИМ не изменялось (рис. 2). Однако различие в КЭ между группами на данном этапе терялось. Эта динамика в общей популяции

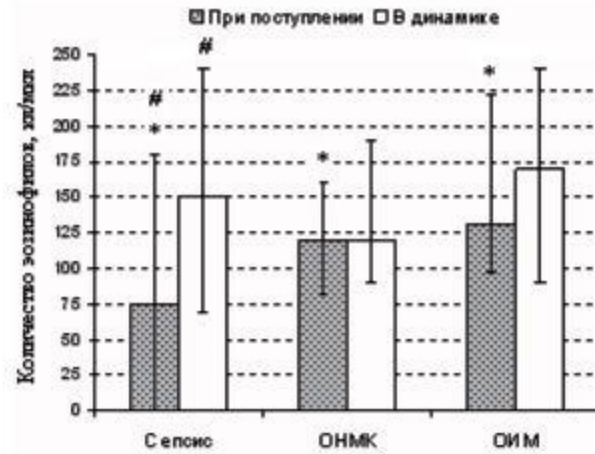


Рис. 2. Динамика КЭ у пациентов с СВР различного генеза.

Примечание. Вершина столбцов – Ме, нижний хвост –  $Q_{25}$ , верхний хвост –  $Q_{75}$ ; \* –  $p < 0,05$  при различии показателей между группами; # –  $p < 0,05$  при различии показателей в группе по сравнению с первыми сутками

была связана со значимым ростом КЭ у выживших пациентов, в то время как среди умерших – существенно не изменялось. По этой причине отличить инфекционный генез СВР от неинфекционного по КЭ на фоне уже проводимого лечения не представляется возможным.

**Взаимосвязь ЭП с тяжестью состояния и исходом пациентов с сепсисом.** С клинических позиций представлялось также важным определение взаимосвязи КЭ с тяжестью состояния и органной дисфункции. При проведении корреляционного анализа между КЭ, индексами тяжести состояния, характеристиками синдрома СВР и рядом других клинических и биохимических параметров, а также в сопоставлении с информационной значимостью с СРБ обнаружили следующие закономерности (табл. 2).

Во-первых, установлена принципиальная схожесть характера корреляционных взаимосвязей КЭ и СРБ с рядом важных гомеостатических показателей. Отрицательная взаимосвязь между КЭ и содержанием СРБ как маркера системного воспаления показала, что изменение КЭ может также отражать направленность СВР. Это же заключение подтверждало существование корреляционных взаимоотношений и с её составляющими – температурой тела и ЧСС.

Снижение КЭ ассоциировалось с тяжестью общего состояния и полиорганной дисфункцией, потребностью в искусственной вентиляции лёгких и длительностью проведения респираторной поддержки.

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.

Таблица 2

**Взаимосвязь КЭ с тяжестью состояния и органной дисфункцией  
у пациентов с сепсисом**

| Параметры                                       | КЭ, кл/мкл  |       | СРБ, мг/л   |         |
|-------------------------------------------------|-------------|-------|-------------|---------|
|                                                 | Средний (r) | p     | Средний (r) | p       |
| Длительность в ОРИТ, сутки                      | -0,159      | 0,439 | -0,044      | 0,829   |
| Потребность в ИВЛ                               | -0,561      | 0,003 | 0,426       | 0,03    |
| Продолжительность ИВЛ, сутки                    | -0,542      | 0,004 | 0,417       | 0,034   |
| APACHE II, балл                                 | -0,521      | 0,008 | 0,739       | <0,0001 |
| SOFA, балл                                      | -0,631      | 0,001 | 0,565       | 0,003   |
| Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$   | -0,347      | 0,083 | 0,414       | 0,035   |
| Температура тела, °C                            | -0,494      | 0,006 | 0,607       | 0,001   |
| ЧСС, в мин                                      | -0,581      | 0,002 | 0,627       | 0,001   |
| ЧД, в мин                                       | -0,29       | 0,16  | 0,466       | 0,019   |
| АД <sub>ср</sub> , мм рт. ст.                   | 0,551       | 0,004 | -0,327      | 0,111   |
| Количество тромбоцитов, тыс./л                  | 0,357       | 0,095 | -0,523      | 0,01    |
| Креатинин, мкмоль/л                             | -0,199      | 0,415 | 0,395       | 0,094   |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , мм рт. ст. | 0,667       | 0,001 | -0,294      | 0,174   |
| Глазго, балл                                    | 0,537       | 0,007 | -0,543      | 0,006   |

Примечание: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> – коэффициент оксигенации.

При анализе результатов исследования выявили достоверное различие в КЭ у пациентов с сепсисом в зависимости от исхода. Так, на 1–2-е сутки от момента поступления среднее КЭ среди выживших пациентов составило 100 кл/мкл, а среди умерших – 50 кл/мкл. У больных с ОНМК и ОИМ различия в КЭ между выжившими и умершими не отличались. Динамика КЭ в зависимости от исхода при сепсисе, ОНМК и ОИМ представлена в табл. 3.

Наиболее демонстративным прирост КЭ выглядел у больных сепсисом, ответивших на проводимую терапию, – со 100 до 240 мкл/мкл ( $p = 0,0003$ ). Однако на 3–5-е сутки пребывания в ОРИТ при всех изучаемых нозологиях различия в КЭ между выжившими и умершими уже носили статистически значимый характер за счёт увеличения у пациентов с позитивным прогнозом – со 120 до 150 кл/мкл при ОНМК и со 145 до 195 кл/мкл при ОИМ (табл. 3).

Таблица 3

**Динамика КЭ в зависимости от исхода**

| Группы             | КЭ,<br>1-2-е сутки, кл/мкл |              |       | КЭ,<br>3-5-е сутки, кл/мкл |              |        |
|--------------------|----------------------------|--------------|-------|----------------------------|--------------|--------|
|                    | выжившие                   | умершие      | p     | выжившие                   | умершие      | p      |
| Сепсис<br>(n = 40) | 100 (0;267)                | 50 (0;172)   | 0,006 | 240 (165;425)              | 70 (0;135)   | 0,0004 |
| ОНМК<br>(n = 59)   | 120 (80;180)               | 115 (82;150) | 0,74  | 150 (110;220)              | 90 (55;120)  | 0,001  |
| ОИМ<br>(n = 44)    | 145 (110;220)              | 120 (82;120) | 0,60  | 195 (140;250)              | 120 (82;220) | 0,017  |

Примечание. Данные представлены в виде Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>).

Необходимо подчеркнуть, что при сепсисе, в отличие от пациентов с ОНМК и ОИМ, различие в КЭ между пациентами с благоприятным и неблагоприятным исходом регистрировалось уже с момента госпитализации.

Изменение уровня СРБ при сепсисе носило более медленный характер и в первые двое суток интенсивной терапии не указывало на прогноз исхода болезни, в то время как дальнейшая динамика его содержания в крови к 3–5-м суткам терапии совпадала с характером течения болезни и её конечным исходом. Наблюдались снижение уровня со 168 до 125 мг/л ( $p = 0,017$ ) у выживших и на-

растание со 188 до 265 мг/л ( $p = 0,0001$ ) у погибших впоследствии пациентов. Это обстоятельство логично связывать с большей торпидностью СРБ как биомаркера, поскольку необходимо время для индукции и реализации процесса его синтеза. Эозинофилы же более мобильны и обладают высокой способностью к миграции в тканях.

С помощью ROC-анализа и расчёта чувствительности и специфичности предприняли попытку установить конкретное значение КЭ, указывающее на высокий риск развития неблагоприятного исхода у пациентов с сепсисом на 1–2-е и 3–5-е сутки (табл. 4).



Таблица 4

## Информационная ценность КЭ в оценке исхода заболевания

| Сутки | Группа | AUC (95% ДИ)           | Cut off (EOS кл/мкл) | Чувствительность, % (95% ДИ) | Специфичность, % (95% ДИ) | p        |
|-------|--------|------------------------|----------------------|------------------------------|---------------------------|----------|
| 1–2-е | Сепсис | 0,828<br>(0,630–0,946) | ≤ 220                | 100<br>(75,1–100)            | 61,5<br>(31,6–86,0)       | 0,0001   |
|       | ОНМК   | 0,531<br>(0,365–0,692) | ≤ 150                | 78,3<br>(56,3–92,5)          | 37,5<br>(15,3–64,5)       | 0,743    |
|       | ОИМ    | 0,555<br>(0,360–0,738) | ≤ 190                | 85,7<br>(57,2–97,8)          | 35,7<br>(12,9–64,8)       | 0,6136   |
| 3–5-е | Сепсис | 0,911<br>(0,733–0,986) | ≤ 120                | 92,31<br>(64,0–99,8)         | 69,23<br>(38,6–90,9)      | < 0,0001 |
|       | ОНМК   | 0,814<br>(0,657–0,920) | ≤ 140                | 91,30<br>(72,0–98,9)         | 68,75<br>(41,3–89,0)      | < 0,0001 |
|       | ОИМ    | 0,752<br>(0,558–0,893) | ≤ 90                 | 92,86<br>(66,1–99,8)         | 46,67<br>(21,3–73,4)      | 0,0052   |

Примечание: AUC – от англ. Area under the ROC curve (площадь под ROC-кривой); 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал; cut off – порог отсека; EOS – эозинофилы.

При этом обнаружено, что статистически значимое разграничение между умершими и выжившими через cut off на всех сроках наблюдения имело место лишь у септических больных. У пациентов с ОИМ и ОНМК значимое различие устанавливалось только на 3–5-е сутки пребывания в ОРИТ. Таким образом, принципиальным моментом является то, что количественное значение cut off зависело от нозологии и времени от развития критического состояния. Так, при сепсисе её величина у погибших больных снижалась к 3-м суткам с 220 до 120 кл/мкл (табл. 4, рис. 3).

При сопоставлении с СРБ у септических больных сбалансированность КЭ по чувствительности и специфичности выглядит более заметной. Так, при поступлении для cut off СРБ мг/л > 135 величина площади под ROC-кривой AUC составила только 0,604 (95% ДИ 0,394–0,788) и исключительно за счёт высокой чувствительности – 92,3% (95% ДИ 63,9–98,7). Специфичность же теста оказалась неприемлемо низкой – 38,5% (95% ДИ 14,0–68,4) (рис. 4).

Зато в прогнозировании исхода сепсиса по уровню СРБ (cut off > 160 мг/л) на 3–5-е сутки от начала терапии информационная ценность с КЭ выравнивалась. AUC достигала 0,793 (95% ДИ 0,590–0,925), высокой чувствительности – 92,3%

(95% ДИ 63,9–98,7) и возросшей специфичности – 69,2% (95% ДИ 38,6–90,7) (рис. 4).

Установив, что ЭП сопровождается повышенной летальностью при всех изученных критических состояниях – сепсисе, ОНМК и ОИМ – посчитали целесообразным определить для каждого из них ОШ смерти. Сопоставление ОШ позволяет понять степень риска гибели пациента в случае возникновения ЭП в зависимости от нозологии. Установлено, что ОШ риска смерти при ЭП повышались как при сепсисе, так и при острой сосудистой патологии – ОИМ и ОНМК. Между тем только при сепсисе уже в начальном периоде лечения феномен ЭП указывал на крайне высокий риск смерти (табл. 5).

К 28-м суткам в группе пациентов с сепсисом при КЭ ≤ 120 кл/мкл летальность составила 87,5% (умерли 14 из 16 пациентов), в группе пациентов с КЭ > 120 кл/мкл летальность – 25% (умерли 6 из 24 пациентов),  $p = 0,0034$ . Медиана выживаемости при КЭ ≤ 120 кл/мкл – 5,2 суток, при > 120 кл/мкл – более чем 28 суток. Среди больных с ОНМК при КЭ ≤ 140 кл/мкл летальность составила 80% (умерли 32 из 40 пациентов), в случае КЭ > 140 кл/мкл – 15% (умерли 3 из 20 пациентов),  $p = 0,0001$ , медиана выживаемости при КЭ ≤ 140 – 4,5 суток, при КЭ > 140 – более чем 28 суток. У больных с ОИМ

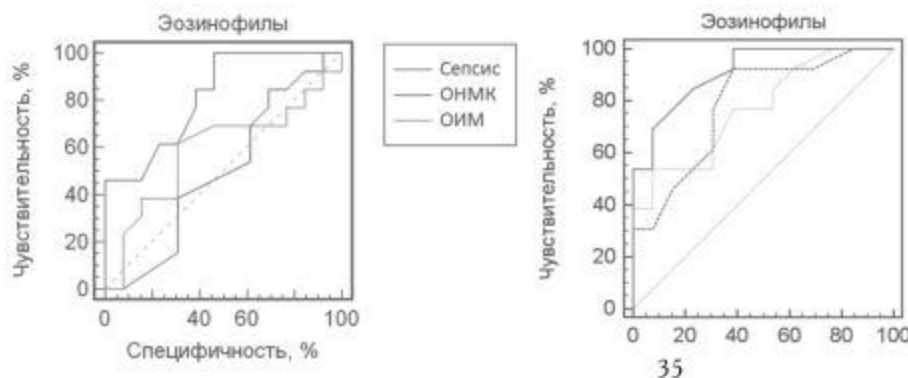


Рис. 3. Сравнение ROC-кривых. Сравнение информативной ценности КЭ пациентов в прогнозе исхода при сепсисе, ОНМК и ОИМ (а – при поступлении; б – в динамике)

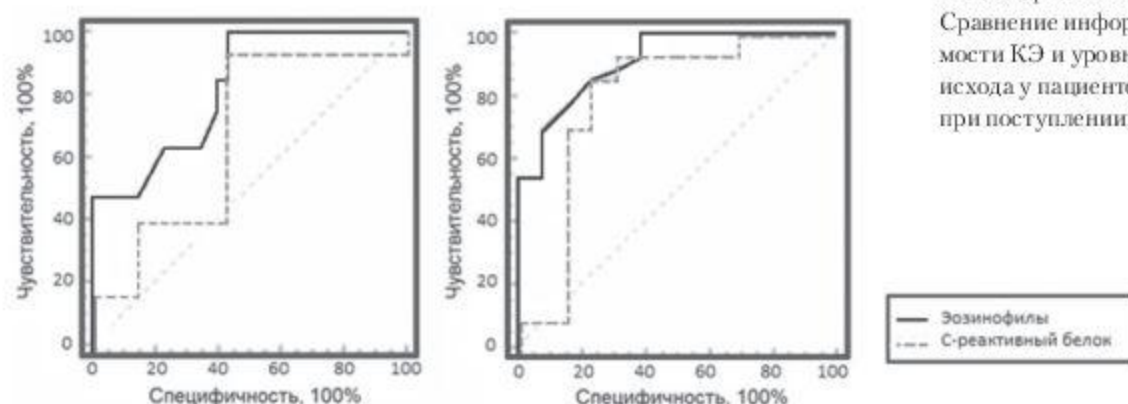


Рис. 4. Сравнение ROC-кривых. Сравнение информативной значимости КЭ и уровня СРБ в прогнозе исхода у пациентов с сепсисом (а – при поступлении; б – в динамике)

Таблица 5

ОШ риска смерти при развитии феномена ЭП

| Сутки | Группы | Количество эозинофилов | ОШ (95% ДИ)         | p        |
|-------|--------|------------------------|---------------------|----------|
| 1–2-е | Сепсис | < 220 кл/мкл           | 21 (3,66–120,37)    | < 0,0001 |
|       | ОНМК   | < 150 кл/мкл           | 4,0 (0,82–19,42)    | 0,123    |
|       | ОИМ    | < 190 кл/мкл           | 1,53 (0,32–7,44)    | 0,7      |
| 3–5-е | Сепсис | < 120 кл/мкл           | 27 (2,56–284,70)    | 0,0013   |
|       | ОНМК   | < 140 кл/мкл           | 7,22 (1,17–110,42)  | 0,0039   |
|       | ОИМ    | < 90 кл/мкл            | 11,38 (1,87–196,50) | 0,0173   |

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

при КЭ  $\leq 90$  кл/мкл летальность составила 84,62% (умерли 11 из 13 пациентов), в случае КЭ  $> 90$  кл/мкл – 37,5% (умерли 12 из 32 пациентов),  $p = 0,0405$ , медиана выживаемости при КЭ  $\leq 90$  – 4,1 суток, при КЭ  $> 90$  – более чем 28 суток (рис. 5).

**Доступность определения КЭ.** Определение абсолютного КЭ общедоступно для клиник любого уровня, так как рутинное исследование клинического анализа крови включает измерение эозинофилов и не требует дополнительного взятия крови у боль-

ного и использования дополнительного расходного материала для лаборатории, что экономически выгодно. Определение абсолютного КЭ может быть выполнено на гематологических анализаторах, которые измеряют лейкоциты в 5 субпопуляциях. Существует достаточно обширный спектр таких анализаторов. Несмотря на то что исследование абсолютного КЭ не исключает измерения других показателей, входящих в развернутый клинический анализ крови, стоимость данного анализа ниже, чем

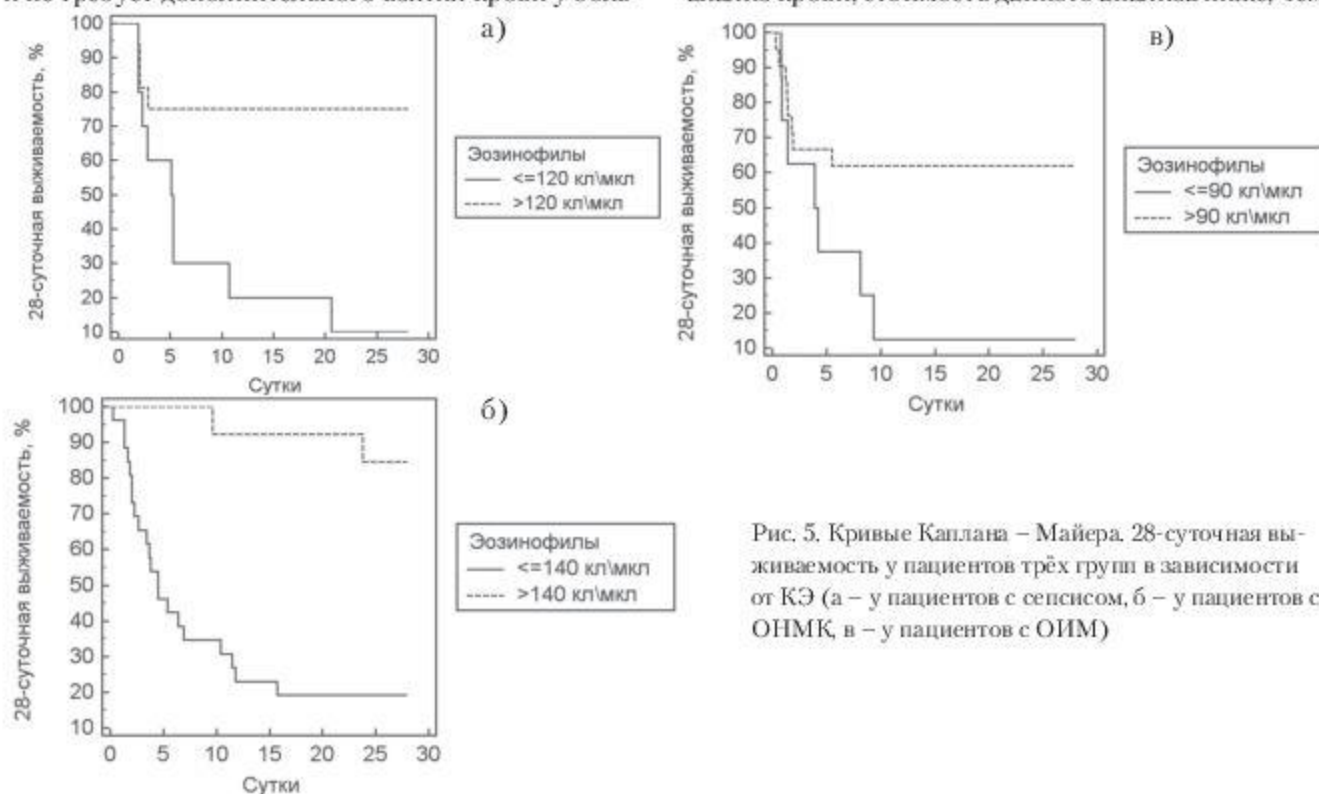


Рис. 5. Кривые Каплана – Майера. 28-суточная выживаемость у пациентов трёх групп в зависимости от КЭ (а – у пациентов с сепсисом, б – у пациентов с ОНМК, в – у пациентов с ОИМ)



измерение СРБ или ПКТ. Стоимость общего клинического анализа крови в нашей клинике без учёта трудозатрат составляет 35 руб., СРБ – 140 руб. и ПКТ – 1 580 руб. Прямое количественное определение СРБ и ПКТ нельзя отнести к рутинным анализам, для их выполнения требуются специальное оборудование и наборы реактивов.

**Время получения и воспроизводства результата.** 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 СРБ и ПКТ. Длительность получения результата по ним определяется используемой аппаратурой и может составлять от 30 до 60 мин.

**Ограничения исследования.** Считаем, что главным ограничением нашего исследования является оценка информационной ценности ЭП в узкой популяции пациентов с сепсисом, осложнившимся течением пневмонии. Оно не включало больных с другими локализациями первичного инфекционного очага, в том числе и подвергнутых оперативному лечению.

## Выводы

1. КЭ может служить дополнительным диагностическим маркером, характеризующим природу СВР. Снижение КЭ менее 80 кл/мкл с высокой

долей вероятности указывает на инфекционный генез данного синдрома.

2. Выраженность ЭП ассоциируется с тяжестью общего состояния, органной дисфункции и прогнозом исхода заболевания при сепсисе.

3. При сепсисе, ОНМК и ОИМ динамика КЭ является отражением ответа на проводимую интенсивную терапию.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Уральский государственный медицинский университет**

620 102, г. Екатеринбург, ул. Ясная, д. 28–29.

Факс: 8 (343) 266-95-09.

**Савицкий Артур Алексеевич**

ординатор и ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: aralsav@mail.ru

**Руднов Владимир Александрович**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии,

главный анестезиолог-реаниматолог

г. Екатеринбурга и УрФО.

## Литература

1. Abidi K., Khoudri I., Belayachi J. et al. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units // *Crit. Care.* – 2008. – Vol. 12. – P. R59.
2. Annane D., Aegerter P., Jars-Guincestre M. C. et al. Current epidemiology of septic shock // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 168. – P. 165–172.
3. Bass D. A. Behavior of eosinophil leukocytes in acute inflammation: II. Eosinophil dynamics during acute inflammation // *J. Clin. Invest.* – 1975. – Vol. 56. – P. 870–879.
4. Bass D. A. Reproduction of the eosinopenia of acute infection by passive transfer of a material obtained from inflammatory exudates // *Infect. Immun.* – 1977. – Vol. 15, № 2. – P. 410–416.
5. Bass D. A., Gonwa T. A., Szejda P. et al. Eosinopenia of acute infection: production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation // *J. Clin. Invest.* – 1980. – Vol. 65. – P. 1265–1271.
6. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. et al. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // *Chest.* – 1992. – Vol. 101. – P. 1644–1655.
7. Christ-Crain M., Morgenthaler N., Struck J. et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observation study // *Crit. Care.* – 2005. – Vol. 9. – P. R816–R824.
8. Dellinger R. P., Levy M. M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41, № 2. – P. 580–637.
9. Dorizzi R. M., Polati E., Sette P. et al. Procalcitonin in the diagnosis of inflammation in intensive care units // *Clin. Biochem.* – 2006. – Vol. 39. – P. 1138–1143.
10. Du B., Pan J., Chen D. et al. Serum procalcitonin and IL-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin // *Clin. Med. J.* – 2003. – Vol. 11. – P. 538–542.
11. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G. et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study // *J. Infect. Chemother.* – 2012. – Vol. 18, № 6. – P. 891–897.
12. Gaini S., Koldkjaer O., Pedersen C. et al. Procalcitonin, LPS-binding protein, IL-6 and C-reactive protein in community-acquired infection and sepsis: a prospective study // *Crit. Care.* – 2006. – Vol. 10. – P. R53.
13. Gartner L. P., Hiatt J. M. *Color Textbook of Histology.* – Columbus: The McGraw-Hill Companies, 3th ed. – 2006. – 592 p.



14. Gibot S., Kolopp-Sada M., Bene M. et al. Plasma level TREM-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 141. – P. 9–15.
15. Gil H., Magy N., Mauny F. et al. Value of eosinopenia in inflammatory disorders: an «old» marker revisited // *Rev. Med. Interne.* – 2003. – Vol. 24. – P. 431–435.
16. Gullo A., Bianco N., Berlot G. Management of severe sepsis and septic shock: challenges and recommendations // *Crit. Care Clin.* – 2006. – Vol. 22. – P. 489–501.
17. Ho K. M., Towler S. C. A comparison of eosinopenia and C-reactive protein as a marker of bloodstream infections in critically ill patients: a case control study // *Anaesth. Intens. Care.* – 2009. – Vol. 37, № 3. – P. 450–456.
18. Holland M., Alkhalil M., Chandromouli S. et al. Eosinopenia as a marker of mortality and length of stay in patients admitted with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Respirology.* – 2010. – Vol. 15, № 1. – P. 165–167.
19. Jensen J., Heslet L., Jensen T. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34, № 10. – P. 2596–2602.
20. Khosla S. N., Anand A., Singh U. et al. Haematological profile of typhoid fever // *Trop. Doct.* – 1995. – Vol. 25. – P. 156–158.
21. Klein D., Monti G., Bottiroli S. et al. Clinical assessment does not predict endotoxemia in septic shock // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37, № 12. – P. 462.
22. Knaus W. A., Draper E. A., Wagner D. P. et al. APACHE II: a severity of disease classification system // *Crit. Care Med.* – 1985. – Vol. 13. – P. 818–829.
23. Lever A., Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis // *BMJ.* – 2007. – Vol. 335. – P. 879–883.
24. Levy M. M., Fink M. P., Marshall J. C. et al. SCCM/ES-ICM/ACCP/ATS/SIS 2001 International Sepsis Definitions Conference // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – P. 1250–1256.
25. Lipkin W. I. Eosinophil counts in bacteremia // *Arch. Intern. Med.* – 1979. – Vol. 139. – P. 490–491.
26. Lobo S. M., Lobo F. R., Bota D. P. et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients // *Chest.* – 2003. – Vol. 123. – P. 2043–2049.
27. Marshall J. C., Reinhart K. Biomarkers of sepsis // *Crit. Care Med.* – 2009. – 37. – P. 2290–2298.
28. Marshall J. C., Vincent J.-L., Fink M. et al. Measures, markers and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the fifth Toronto sepsis roundtable // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 5. – P. 1560–1567.
29. Montesanti M., Testa G., Biagi C. et al. Trend of circulating eosinophils in healthy children and children suffering from infectious diseases // *Minerva Pediatr.* – 1997. – Vol. 49. – P. 179–186.
30. Morgan J. E., Beeson P. B. Experimental observations on the eosinopenia induced by acute infection // *Br. J. Exp. Pathol.* – 1971. – Vol. 52. – P. 214–220.
31. Oberhoffer M., Russwurm S., Bredle D. et al. Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis at arbitrary time points // *Intens. Care Med.* – 2000. – Vol. 26. – P. 170–174.
32. Paran Y., Yablecovitch D., Choshen G. et al. C-reactive protein velocity to distinguish febrile bacterial from non-bacterial febrile illnesses in emergency department // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13. – P. R50.
33. Perelló R., Miró O., Miró J. M. et al. Role of the eosinophil count in discriminating the severity of community-acquired pneumonia in HIV-infected patients // *Crit. Care.* – 2008. – Vol. 12. – P. 425.
34. Pierrakos C., Vincent J.-L. Sepsis biomarkers: a review // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 14. – P. R15.
35. Pinsky M. R., Vincent J.-L., Deviere J. et al. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality // *Chest.* – 1993. – Vol. 103. – P. 565–575.
36. Raz R., Ben-Israel Y., Gronich D. et al. Usefulness of blood cultures in the management of febrile patients in long-term care facilities // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 24. – P. 745–748.
37. Rey C., Arcos M. L., Concha A. et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children // *Intens. Care Med.* – 2007. – Vol. 33. – P. 477–484.
38. Setterberg M. J., Newman W., Potti A. et al. Utility of Eosinophil Count as Predictor of Bacteremia // *CID.* – 2004. – Vol. 38. – P. 460–461.
39. Shaaban H., Daniel S., Sison R. et al. Eosinopenia: Is it a good marker of sepsis in comparison to procalcitonin and C-reactive protein levels for patients admitted to a critical care unit in an urban hospital? // *J. Crit. Care.* – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 570–575.
40. Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N. et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome // *J. Infect. Chemother.* – 2011. – Vol. 17, № 6. – P. 764–769.
41. Smithson A., Perelló R., Nicolas J. M. Is eosinopenia a reliable marker of sepsis? // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13, № 3. – P. 409.
42. Styryevsky G. R., Nylén E. S., Bell M. IL-6, IL-8, and rapid sensitive assay calcitonin precursor for the determination bacterial sepsis in febrile neutropenic children // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 6. – P. 129–135.
43. Vincent J.-L., Mendonça A., Cantraine F. et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study // *Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 26. – P. 1793–1800.
44. Voulounalou E., Plessa E., Karageorgopoulos D. et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Intens. Care Med.* – 2011. – Vol. 37. – P. 747.
45. Zambon M., Ceola M., Almeida-de-Castro R. et al. Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster // *J. Crit. Care.* – 2008. – Vol. 23. – P. 455–460.
46. Zappert J. Ueber das vorkommen der eosinophilen zellen in menschlichen blute // *Z. Klin. Med.* – 1893. – Vol. 23. – P. 227–308.