

© Л.Л.Миронов, И.И.Канус, 2012
УДК 616.61-008.64-036.11-053.32-036.8

Л.Л. Миронов¹, И.И. Канус²

РОЛЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМО- И ИММУНОГРАММЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

L.L. Mironov, I.I. Kanus

ROLE OF HEMOGRAM AND IMMUNOGRAM PARAMETERS FOR PREDICTING THE COURSE OF ACUTE KIDNEY INJURY IN CHILDREN

¹Кафедра детской анестезиологии и реаниматологии и ²кафедра анестезиологии и реаниматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить роль показателей гемо- и иммунограммы в прогнозировании течения острого повреждения почек (ОПП) у детей. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 272 ребенка (мальчики/девочки, 155/117, возраст $35,3 \pm 2,6$ мес). 252 пациента (92,65%) получали консервативное лечение и почечную заместительную терапию интермиттирующим гемодиализом (ГД). Среднее число сеансов ГД составило $5,4 \pm 0,1$ на 1 пациента (1–21). 20 детей (7,35%) получали только консервативное лечение. Пациенты с гемолитико-уремическим синдромом составили 73,1%, острым гломерулонефритом – 6,2%, острым интерстициальным нефритом – 5,5%, другими причинами (острые кишечные инфекции, острые экзогенные отравления, абдоминальная хирургическая патология, tumor lysis syndrome, менингококковая инфекция и пр. – 15,2%). В зависимости от исхода заболевания сформированы 2 группы: 1-я группа – выжившие пациенты (65,5%), 2-я – умершие (34,5%). При помощи стандартных тест-наборов и автоматических анализаторов изучен морфологический состав форменных элементов крови у всех обследованных детей. Определяли эритроцитарные и лейкоцитарные индексы: средний объем эритроцита (MCV); среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH); среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (MCHC); показатель распределения эритроцитов по объему (RDW); средний объем тромбоцита (MPV); рассчитывали лейкоцитарные индексы реактивности: индекс ядерного сдвига, лимфоцитарный индекс. Определяли уровни иммунных комплексов в сыворотке крови и сывороточных иммуноглобулинов классов А, G и M. Сравнение полученных данных у детей обеих групп проводилось в зависимости от периода ОПП: олигоанурии, начального диуреза, полиурии и клинического выздоровления, что соответствовало 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделям заболевания. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У детей 2-й группы по сравнению с 1-й отмечалось достоверное снижение MCV ($71,47 \pm 4,23$ и $79,03 \pm 0,78$ соответственно, $p=0,0118057$), лимфоцитарного индекса ($0,52 \pm 0,02$ и $0,71 \pm 0,03$ соответственно, $p=0,000002$), более выраженный лейкоцитоз ($13,43 \pm 0,75$ и $10,54 \pm 0,33 \cdot 10^9$ соответственно, $p=0,000089$). Во всех случаях неблагоприятного исхода ОПП динамика лейкограммы не имела признаков терминации воспалительного процесса и характеризовалась моноцитозом, лимфоцитозом и эозинофилией. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Динамическое исследование показателей гемограммы с определением эритроцитарных и лейкоцитарных индексов и изучение уровней IgA, IgG и IgM позволяет прогнозировать течение и исход ОПП. Прогностически неблагоприятными факторами течения ОПП у детей являются длительно (более 2 недель) сохраняющийся микроцитоз, снижение лимфоцитарного индекса менее 0,31 и отсутствие его прироста в динамике, снижение уровней IgA и IgG в сыворотке крови на 50% и более от нормальных значений.

Ключевые слова: острая почечная недостаточность у детей, гемограмма, эритроцитарные индексы, лейкоцитарные индексы, иммуноглобулины.

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH. To assess the role of hemogram and immunogram parameters for predicting the course of acute kidney injury (AKI) in children. **PATIENTS AND METHODS.** 272 children (boys/girls, 155/117, aged $35,3 \pm 2,6$ months) were included in the study. 252 patients (92,65%) received conservative treatment and renal replacement therapy by intermittent hemodialysis (HD). The number of HD session averaged to $5,4 \pm 0,1$ per 1 patient (1–21). 20 children (7,35%) received only conservative treatment. Proportion of patients with hemolytic-uremic syndrome amounted to 73,1%, those with glomerulonephritis – 6,2%, acute interstitial nephritis – 5,5%; other causes (acute intestinal infections, acute exogenous poisonings, abdominal surgical pathology, tumor lysis syndrome, meningococcal infection, etc.) made up 15,2%. Depending on the outcome of the disease, 2 groups of patients were formed: the 1st group included those who survived (65,5%), the 2nd group comprised those who died (34,5%). Morphologic structure of formed blood elements was investigated in all the examined children with the help of standard testing sets and automatic analyzers. Erythrocyte and leukocyte indices were determined, such as mean corpuscular volume (MCV),

mean cell hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), red deviation wide (RDW), mean platelet volume (MPV). Leukocyte reactivity indices were measured, such as nuclear shift and lymphocyte indices. The levels of immune complexes in blood serum and the amount of serum immunoglobulins A, G and M were determined. The data obtained in children from both the groups were compared depending on the AKI period: oligoanuria, initial diuresis, polyuria and clinical recovery, which corresponded to the 1st, 2nd, 3d and 4th weeks of the disease. **RESULTS.** Significant decrease in MCV ($71,47 \pm 4,23$ and $79,03 \pm 0,78$, accordingly, $p=0,0118057$) and in lymphocyte index ($0,52 \pm 0,02$ and $0,71 \pm 0,03$, accordingly, $p=0,000002$), as well as more pronounced leukocytosis ($13,43 \pm 0,75$ and $10,54 \pm 0,33 \cdot 10^9$ accordingly, $p=0,000089$) were observed in children of the 2nd group as compared with the 1st one. In all cases of the unfavorable ARF outcome, leukogram dynamics had no signs of the inflammatory process termination and was characterized by monocytosis, lymphocytosis and eosinopenia. **CONCLUSION.** Dynamic analysis of the hemogram findings with the determination of erythrocyte and leukocyte indices, as well as IgA, G and M levels allows predicting the ARF course and outcome. Prolonged microcytosis (more than 2 weeks), decreased lymphocyte index (less than 0,31) with no increase in dynamics, decreased IgA and IgG levels in blood serum by 50% and more from normal values are considered to be prognostically unfavorable factors of the ARF course and outcome.

Key words: acute kidney injury in children, hemogram, erythrocyte indices, leukocyte indices, immunoglobulins.

ВВЕДЕНИЕ

Течение и исход острого повреждения почек (ОПП) зависят как от причины, вызвавшей ее развитие, так и от сопутствующих осложнений. Факторы риска неблагоприятного финала ОПП изучались многими исследователями [1–4]. Косвенным критерием тяжести общего состояния пациентов с ОПП является степень эндогенной интоксикации, по динамике которой можно судить об эффективности проводимого лечения и вероятном прогнозе заболевания. Для ее оценки предложены ряд шкал и систем, основанных на оценке клинических и лабораторных показателей (APACHE, SOFA, SAPS и др.), однако анализ литературных данных показывает, что большинство интегральных шкал оценки тяжести состояния и специфических оценочных систем тяжести повреждения почек характеризуются низкой дискриминационной способностью [5]. Кроме того, экстренное определение ряда показателей, входящих в данные системы, не всегда доступно в учреждениях разного уровня. В то же время из каждых 100 проведенных исследований от 10 до 20% назначаются необоснованно, и примерно 10% измененных показателей не принимаются лечащими врачами в расчет [6].

В литературе все чаще сообщается об использовании интегральных показателей для оценки динамики изменений гомеостаза и эффективности проводимого лечения по данным анализа периферической крови [8–10].

Исследование параметров гемограммы и иммунологического статуса позволяет оценивать интенсивность воспалительной реакции и эффективность противовоспалительной терапии, однако в качестве прогностических маркеров течения и исхода ОПП в детском возрасте указанные факторы практически не используются. В связи с этим представляется актуальным изучить роль показателей

гемограммы и иммунограммы в прогнозировании течения ОПП у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 272 ребенка (мальчики/девочки, 155/117, возраст $35,3 \pm 2,6$ мес). 252 пациента (92,65%) получали консервативное лечение и почечную заместительную терапию интермиттирующим гемодиализом (ГД). Среднее число сеансов ГД составило $5,4 \pm 0,1$ на 1 пациента (1–21). Только консервативное лечение получали 20 детей (7,35%). Пациенты с гемолитико-уремическим синдромом составили 73,1%, с острым гломерулонефритом – 6,2%, с острым интерстициальным нефритом – 5,5%, с другими причинами (острые кишечные инфекции, острые экзогенные отравления, абдоминальная хирургическая патология, tumor lysis syndrome, менингококковая инфекция и пр.) – 15,2%. В зависимости от исхода заболевания сформированы 2 группы: 1-я группа – выжившие пациенты (65,5%), 2-я – умершие (34,5%).

При помощи стандартных тест-наборов фирм «Bayer» (Австрия), «Abbott» (США), «Boehringer Mannheim», «Hospitex» (ФРГ), «Анализ Х» (Республика Беларусь) и на анализаторах «Technikon RA-1000» (Австрия), «Spectrum» (США) изучен морфологический состав форменных элементов крови у всех детей с ОПП. Подсчитывалось абсолютное и относительное содержание форменных элементов периферической крови, всех форм лейкоцитов, определялся ряд эритроцитарных, тромбоцитарных и лейкоцитарных индексов:

средний объем эритроцита (MCV) в фемтолитрах;
среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) в пикограммах;
средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) в г/л;

показатель распределения эритроцитов по объему (RDW) в объемных процентах;

средний объем тромбоцита (MPV) в фемтолитрах;

лейкоцитарный индекс (LI);

индекс пероксидазной активности нейтрофилов (MPXI).

Рассчитывали лейкоцитарные индексы реактивности: индекс ядерного сдвига (ИЯС), лимфоцитарный индекс (ЛИ) [10]:

ИЯС = (миелоциты + юные + палочкоядерные)/ сегментоядерные;

ЛИ = лимфоциты/нейтрофилы.

Уровень сывороточных иммуноглобулинов классов А, G и М исследовали методом радиальной иммунодиффузии в агаре. Определение уровня иммунных комплексов в сыворотке крови проводилось с использованием боратного буфера.

Проводилось сравнение полученных данных у выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) детей в зависимости от периода ОПП: периода олигоанурии, периода начального диуреза, периода полиурии и периода клинического выздоровления, что совпадало с 1, 2, 3 и 4-й неделей заболевания соответственно.

Полученные результаты подвергались статистической обработке с помощью пакета статистиче-

ского анализа «STATISTICA 6.0» (Statsoft). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для вероятностной оценки информативности показателей гемо- и иммунограммы проводилось построение характеристических ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic) с определением их площадей в программе MedCalc версии 7.4.4.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализируя изменения в периферической крови (табл. 1), следует, в первую очередь, отметить выраженную анемию у всех детей, независимо от исхода ОПП, которая наблюдалась уже с первых суток пребывания ребенка в стационаре.

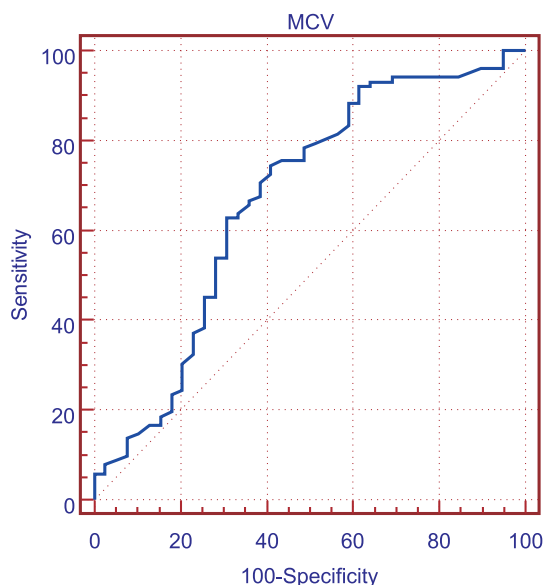
Достоверных различий в снижении количества эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита у выживших и умерших детей на I этапе исследования не выявлено. Обращает на себя внимание, что максимальная выраженность анемии у выживших детей наблюдалась на первой неделе заболевания, но, начиная со второй недели и до перевода ребенка из отделения интенсивной терапии в педиатрический стационар, количество эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрит приближались к нормальным значениям. В группе детей с неблагоприятным исходом ОПП на 2-й неделе лечения удавалось добиться некоторой стабилизации пока-

Таблица 1

Динамика параметров периферической крови в зависимости от периода ОПП, $\bar{X} \pm m$

Исследуемые параметры	I		II		III		IV	
	Выжившие	Умершие	Выжившие	Умершие	Выжившие	Умершие	Выжившие	Умершие
Эр., $10^{12}/л$	2,96±0,04	2,89±0,05	3,12±0,04	3,0±0,07	3,13±0,04	2,94±0,08*	3,19±0,05	3,23±0,06
Hb, г/л	90,69±1,16	91,30±1,61	98,01±1,45	95,67±2,23	99,76±1,42	91,72±2,31*	102,38±1,60	103,81±1,92
Tr, $10^9/л$	121,25±8,08	141,12±12,30	155,61±13,70	156,43±22,23	160,61±15,97	169,65±29,02	209,10±17,00	146,18±13,86*
Ht	0,26±0,004	0,27±0,009	0,28±0,005	0,28±0,007	0,29±0,005	0,27±0,008*	0,30±0,006	0,30±0,006
L., $10^9/л$	10,54±0,33	13,43±0,75*	9,25±0,36	12,38±0,82*	8,62±0,39	9,67±0,73	8,75±0,37	9,22±0,62
Б., %	1,33±0,16	0,87±0,13	1,34±0,21	0,79±0,18	1,07±0,18	0,72±0,15	1,91±0,27	1,06±0,21
Э., %	1,63±0,17	1,00±0,15*	1,86±0,21	0,90±0,12*	1,60±0,22	0,62±0,15*	1,93±0,36	1,16±0,24
mielo, %	1,67±0,49	0,62±0,26	-	-	-	-	-	-
Ю., %	2,58±0,41	1,69±0,22	2,09±0,39	3,17±1,19	-	-	-	-
П., %	8,54±0,44	10,72±0,71*	7,32±0,77	10,10±1,43	5,48±0,46	6,44±0,70	4,88±0,41	7,82±0,80*
С., %	50,83±1,28	54,01±1,48	53,31±1,49	58,21±1,84*	53,75±1,66	58,20±2,06	56,45±1,54	59,45±1,65
Лимф., %	36,59±2,12	30,21±1,40*	32,44±1,36	27,71±1,78*	36,63±1,78	30,79±2,08	32,30±1,52	29,40±1,53
Моно., %	5,59±0,29	5,09±0,36	6,29±0,41	4,65±0,49*	5,68±0,54	4,98±0,45	5,66±0,44	3,28±0,35*
СОЭ, мм/ч	24,10±2,17	20,58±2,26	17,22±1,84	18,36±2,17	19,19±2,39	29,67±3,53*	36,62±3,67	29,92±2,97
MCV, фл	79,03±0,78	71,47±4,23*	83,28±0,55	78,75±1,61*	85,62±0,87	83,23±0,70	88,39±0,98	88,12±0,30
MCH, пг	27,76±0,33	27,30±0,85	29,31±0,34	27,73±0,62*	29,83±0,20	29,31±0,85	30,36±0,30	30,75±0,25
MCHC, г/л	351,47±3,03	354,06±6,36	351,86±3,52	351,73±2,70	349,06±4,34	352,00±3,99	343,60±4,85	349,00±2,00
RDW, об%	21,92±0,74	23,64±0,82	22,26±0,85	23,82±1,31	19,73±0,60	22,61±1,31*	18,80±0,45	18,90±0,60
MPV, фл	7,77±0,18	7,53±0,22	7,99±0,22	7,84±0,11	8,03±0,31	7,94±0,38	7,92±0,32	7,65±0,39
LI	1,62±0,06	1,67±0,07	1,87±0,07	1,83±0,11	1,92±0,10	1,81±0,13	2,01±0,06	1,74±0,15*
MPXI	-14,22±1,64	-14,24±2,58	-13,38±2,12	-11,00±3,79	-10,15±2,15	-10,73±3,46	-5,81, ±2,65	-10,50±7,65
ИЯС	0,25±0,008	0,24±0,009	0,14±0,004	0,23±0,006*	0,10±0,005	0,11±0,003	0,09±0,001	0,13±0,005*

Примечание. I, II, III, IV – этапы исследования, соответствующие периодам ОПП у детей; * достоверное ($p < 0,05$) различие показателей в сравнении с группой выживших детей.



Area under the ROC curve = 0,703; Standard error = 0,048; 95% Confidence interval = 0,560 to 0,822; Чувствительность = 80,6; Специфичность = 62,5; Cut-off value = 76,0; Прогностическая ценность положительного результата = 82,9; Прогностическая ценность отрицательного результата = 58,8; Р-значение = 0,038.

Рис. 1. ROC-анализ прогностической значимости MCV у детей с ОПП в периоде олигоанурии.

зателей уровня гемоглобина и эритроцитов, но на более низких значениях, чем в группе выживших. Однако на III этапе исследования (конец 2-й – 3-я неделя заболевания) показатели «красной» крови у данной категории детей резко ухудшались, достоверно отличаясь от таковых при благоприятном течении ОПП. Это обусловлено в первую очередь развитием одного из наиболее тяжелых осложнений ОПП – язвенно-некротического гастроэнтероколита с массивными, иногда профузными желудочно-кишечными кровотечениями. Частые и объемные гемотрансфузии к исходу третьей недели приводили к относительной нормализации уровня гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов в данной группе больных.

При анализе эритроцитарных индексов на I этапе выявлено достоверное различие средней величины объема эритроцита (MCV) между детьми с благоприятным и неблагоприятным исходом ОПП ($79,03 \pm 0,78$ и $71,47 \pm 4,23$ фл соответственно, $p=0,018$). Значения MCV в пределах 80–100 фл характеризуют эритроцит как нормоцит, менее 80 фл – как микроцит, более 100 фл – как макроцит [11]. Клиническое значение MCV аналогично однонаправленным изменениям цветового показателя и содержания гемоглобина в эритроците (MCH). У всех пациентов на данном этапе исследования определялся микроцитоз, более выраженный у детей с

неблагоприятным прогнозом ОПП, что клинически проявлялось у них более тяжелым состоянием и согласуется с данными других исследований [10].

Изменения MCV отражали и нарушения водно-электролитного обмена: при гипотоническом характере этих нарушений MCV повышался, при гипертоническом – понижался. При динамической оценке данного показателя установлено, что на второй неделе лечения его значение повышались как у выживших, так и у умерших детей, однако если у выживших средний объем эритроцитов восстанавливался до нормы, то у детей с неблагоприятным исходом ОПП по-прежнему сохранялся микроцитоз. Такую динамику данного показателя мы рассцениваем как результат устранения гиперосмолярного синдрома (обусловленного гиперазотемией и нарушениями водно-электролитного баланса) с помощью инфузионной терапии и сеансов гемодиализа. Анализ ROC-кривой показал высокую статистическую значимость данного показателя в прогнозировании исхода ОПП у детей (рис. 1).

Нормализация показателей MCV у детей с неблагоприятным течением ОПП на III–IV этапах исследования свидетельствовала об усугублении дисгидрии, что сочеталось с некоторым снижением значений МСНС и указывало на набухание эритроцитов. Как правило, к этому времени у детей с неблагоприятным прогнозом развивалась тяжелая гипопропротеинемия вследствие сохраняющейся высокой активности катаболических процессов и нарушения процессов синтеза белка в печени, что приводило к снижению коллоидно-осмотического давления плазмы крови и переходу жидкой части крови в интерстициальное и внутриклеточное пространства. Клинически это проявлялось возникновением и усилением периферических отеков, стойких явлений в легких и появлением жидкости в серозных полостях. У детей с благоприятным исходом ОПП в фазе полиурии также отмечалось снижение значений МСНС, что можно объяснить уменьшением осмолярности плазмы вследствие меньшей выраженности азотемии и интенсивной инфузионной терапией с целью компенсации водных потерь.

Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), или показатель степени насыщения эритроцита гемоглобином, указывает, наряду с МСНС, на характер анемии. В нашем исследовании изменения указанных показателей являлись проявлениями микроцитарной нормохромной анемии. Такой характер анемии обычно характерен для острых кровопотерь или гемолиза, что в той или иной степени наблюдается у детей с ОПП.

Показатель распределения эритроцитов по объему (RDW), характеризует вариабельность объема эритроцитов. RDW в норме составляет 11,5–14,5 об%. Высокое значение RDW у детей с ОПП на всем протяжении заболевания указывало на гетерогенность популяции эритроцитов или наличие в пробе крови нескольких популяций эритроцитов (в частности, вследствие переливания эритроцитарной массы).

Количество тромбоцитов в периоде олигоанурии было снижено, причем у выживших детей это снижение было более выраженным, хотя различие показателей недостоверно ($121,25 \pm 8,08$ и $141,12 \pm 12,30 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p > 0,1$). На последующих этапах исследования количество тромбоцитов постепенно возрастало в обеих группах детей, за исключением IV этапа, где снижение данного показателя у детей с неблагоприятным исходом ОПП было обусловлено развитием финальной коагулопатии потребления. Средний объем тромбоцитов (MPV) на всем протяжении лечения в обеих группах детей не выходил за рамки физиологических значений ($n = 3,6\text{--}9,4$ фл).

Установлено, что из всех изученных эритроцитарных индексов статистически достоверной прогностической значимостью обладают показатели среднего объема эритроцита (MCV) и показатель распределения эритроцитов по объему (RDW) (табл. 2).

К показателям клинического анализа крови, отражающим характер течения воспалительного процесса, относятся содержание лейкоцитов в крови, лейкограмма, индекс ядерного сдвига и скорость оседания эритроцитов [12]. Наиболее изменчивыми параметрами периферической крови у детей с ОПП были количество лейкоцитов и показатели лейкограммы. Лейкоцитоз являлся одной из самых ранних реакций детского организма на повреждающий фактор и развивался еще до появления первых симптомов ОПП. В разгар заболевания выраженный лейкоцитоз со сдвигом в формуле влево определялся у всех детей независимо от прогноза, но более выраженное повышение количества лейкоцитов наблюдалось у детей с неблагоприятным

исходом ($10,54 \pm 0,33 \times 10^9/\text{л}$ и $13,43 \pm 0,75 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p = 0,00008$). В последующие периоды ОПП степень лейкоцитоза несколько понижалась, однако на всех этапах исследования он оставался более высоким у детей с неблагоприятным прогнозом.

При сопоставлении имеющихся изменений в клиническом анализе крови детей с ОПП и нормально протекающим воспалительным процессом, в течение которого выделяют 5 стадий (I – продромы, II – начала развития воспаления, III – развернутой картины воспаления, IV – перелома заболевания и V – реконвалесценции) [12], выявлено следующее.

В группе выживших детей в периоде олигоанурии отмечен лейкоцитоз, достигавший в этом периоде ОПП максимальных значений, повышенное содержание моноцитов и незрелых форм нейтрофилов (см. табл. 1). ИЯС по сравнению с нормой ($n = 0,06$) был увеличен более чем в 4 раза. Снижалось содержание эозинофилов. Уровень сегментоядерных нейтрофилов был несколько ниже нормы, что объясняется увеличением количества лимфоцитов и незрелых форм нейтрофилов. Повышалась СОЭ. Таким образом, в периоде олигоанурии изменения лейкограммы выживших детей с ОПП были схожи с III стадией нормально развивающегося воспалительного процесса, т.е. отражали развернутую картину воспаления. Однако в отличие от классической схемы воспалительного процесса при ОПП был более выражен сдвиг ядер влево и отсутствовал прирост числа сегментоядерных нейтрофилов на фоне более значительного повышения количества лимфоцитов.

В фазе начального диуреза лейкоцитоз снижался, ИЯС по сравнению с предыдущим этапом уменьшался на $1/3$, нормализовалось процентное содержание сегментоядерных нейтрофилов. Количество моноцитов продолжало увеличиваться, происходила нормализация количества эозинофилов. Содержание лимфоцитов оставалось повышенным, однако несколько ниже по сравнению с I этапом. Сохранялась высокая СОЭ. Все указанные изменения практически повторяли предыдущую лейко-

Таблица 2

Прогностическая значимость эритроцитарных индексов по данным ROC-анализа

Показатель	AUC	Cut-off value	Se	Sp	95% ДИ	p-значение
MCV	0,703	76,0	80,6	62,5	0,560–0,882	0,038
MCHC	0,532	34,0	32,4	84,2	0,446–0,617	0,339
MCH	0,561	26,4	75,0	43,7	0,416–0,698	0,309
RDW	0,639	24,0	83,3	47,3	0,541–0,737	0,307

Примечание. AUC – площадь под кривой; Cut-off value – точка отсечения; Se – чувствительность; Sp – специфичность.

грамму, с той лишь разницей, что отмечалась некоторая положительная динамика ее показателей.

В фазе полиурии лейкоцитоз сохранялся, достоверно снизившись по сравнению с периодом начального диуреза, уровень моноцитов оставался повышенным. ИЯС на данном этапе снижался вдвое, однако, продолжал превышать норму. Количество сегментоядерных нейтрофилов было близко к норме. Эозинопения сохранялась практически на прежнем уровне. Отмечалось некоторое увеличение количества лимфоцитов, сопоставимое со значениями начального этапа исследования. Возрастала СОЭ. Следовательно, и на данном этапе ОПП лейкограмма детей отражала развернутую картину воспалительного процесса. Такое пролонгирование воспаления при ОПП мы объясняем рядом причин: провоспалительное действие гемодиализа, оказывающего на организм больного влияние, обозначаемое как «оксидативный стресс» [13, 14], длительное нахождение катетеров в центральных венах, активирующее влияние на нейтрофилы некоторых растворов для инфузионной терапии [15], развитие инфекционных осложнений.

В фазе клинического выздоровления сохранялся умеренный лейкоцитоз с повышенным содержанием моноцитов, лимфоцитов и палочкоядерных нейтрофилов. Вследствие этого снижалось процентное содержание сегментоядерных нейтрофилов. ИЯС превышал нормальное значение в 1,5 раза и по сравнению с предыдущим этапом снизился лишь на 10%. Содержание эозинофилов достигало самых высоких значений, однако оставалось ниже нормы. СОЭ увеличивалась. При сопоставлении лейкограммы детей с ОПП с изменениями при нормально развивающемся воспалительном процессе становится очевидным, что на 4-й неделе заболевания лейкограмма детей при благоприятном течении ОПП приобретала сходство со стадией перелома заболевания. Отличие заключалось лишь в том, что уровень сегментоядерных нейтрофилов оставался ниже нормы за счет повышенного содержания палочкоядерных нейтрофилов.

В периоде олигоанурии в группе детей с неблагоприятным развитием ОПП, в отличие от выживших, не отмечалось повышения числа моноцитов. Уровень эозинофилов и лимфоцитов был достоверно ниже, чем при благоприятном течении ОПП.

На 2-й неделе заболевания у детей этой группы усугублялась моноцитопения. ИЯС практически не изменялся, однако возрастало содержание юных форм нейтрофилов. Число лимфоцитов снижалось ниже нормы. Резко усиливалась эозинопения. СОЭ была сопоставима по значению с группой выживших детей.

На 3-й неделе заболевания лейкоцитоз становился менее выраженным, однако превышал данный показатель в группе выживших детей. Содержание моноцитов осталось пониженным. Степень ядерного сдвига уменьшалась и соответствовала ИЯС выживших детей. Эозинопения продолжала усиливаться. Нарастала СОЭ. На этом фоне отмечалось некоторое повышение процентного содержания лимфоцитов.

На 4-й неделе наблюдения относительно невысокий лейкоцитоз сочетался с усилением моноцитопении, достигающей на данном этапе минимального уровня. Снижался процент сегментоядерных нейтрофилов, и лейкоцитоз был обусловлен в основном возрастанием количества незрелых форм нейтрофилов. Вновь возрастал ИЯС, достоверно превышая аналогичный показатель у выживших детей.

Таким образом, изменения лейкограммы у детей с ОПП на всех этапах лечения являлись отражением воспалительного процесса. Однако динамика лейкограмм существенно отличалась в зависимости от прогноза заболевания. У выживших детей к моменту поступления в отделение интенсивной терапии изменения в лейкоцитарной формуле имели сходство с развернутой картиной нормально протекающего воспалительного процесса, и к окончанию периода полиурии, т.е. к началу периода клинического выздоровления, появлялись признаки разрешения воспалительной реакции.

В противовес этому в группе детей с неблагоприятным прогнозом изменения лейкограммы не

Таблица 3

Динамика лимфоцитарного индекса в зависимости от периода и исхода ОПП

Группы детей	ЛИ в группах	При поступлении	Периоды ОПП			
			I	II	III	IV
1-я	0,71±0,03	0,62±0,10	0,76±0,05	0,65±0,04	0,74±0,06	0,74±0,08
2-я	0,52±0,02	0,61±0,08	0,55±0,04*	0,47±0,04*	0,56±0,06	0,47±0,05
p	0,000002	НД	0,004	0,001	НД	0,017

Примечание. * достоверные различия показателей по сравнению с показателем при поступлении ($p < 0,05$); I–IV – периоды ОПП; p – различия между группами; НД – различия недостоверны.

Таблица 4

Значение лимфоцитарного индекса в зависимости от причины ОПП

Причина ОПП	Лимфоцитарный индекс
Гемолитико-уремический синдром	0,67±0,02
Острый гломерулонефрит	0,18±0,04
Острый интерстициальный нефрит	0,81±0,08
Острые кишечные инфекции	0,39±0,03
Болезнь Мошковиц (ТТП)	0,57±0,14
Онкозаболевания	0,28±0,04

сили характер развернутого затяжного воспалительного процесса, не имеющего признаков разрешения. Уже на начальном этапе ОПП у них формировались негативные изменения лейкограммы, дающие основание предположить дальнейшее неблагоприятное течение патологического процесса. К ним следует отнести отсутствие прироста числа моноцитов, лимфоцитов и выраженную эозинопению, которые не имели тенденции к нормализации либо усугублялись в ходе развития заболевания.

Лимфоцитарный индекс (ЛИ) представляет отношение числа лимфоцитов к числу нейтрофилов в периферической крови и отражает напряженность клеточного звена иммунитета. Мы определили лимфоцитарный индекс у всех наблюдавшихся детей. Среднее значение ЛИ в 1-й группе детей было достоверно выше, чем во 2-й ($0,71 \pm 0,03$ и $0,52 \pm 0,02$ соответственно, $p = 0,000002$), однако динамика этого показателя по периодам ОПП имела существенные различия в зависимости от прогноза (табл. 3).

Первоначальные значения ЛИ (при поступле-

нии в стационар) у детей обеих групп были равнозначны, однако при благоприятном развитии ОПП уже со второй недели заболевания отмечалось постепенное повышение ЛИ, сохраняющееся до наступления периода клинического выздоровления, тогда как у детей 2-й группы в последующие периоды заболевания отмечалось еще более выраженное снижение ЛИ.

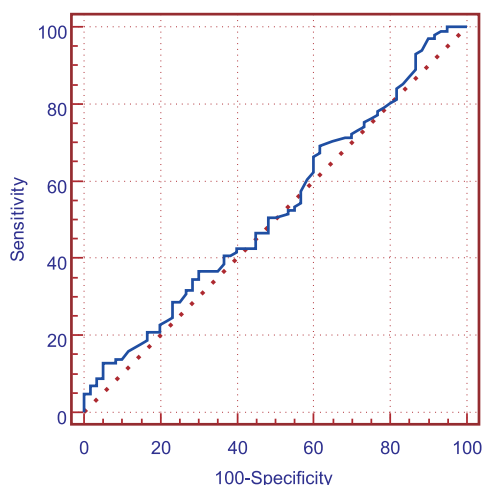
Приведенные значения ЛИ являются средними для исследованных групп детей, однако не отражают степень нарушения клеточного звена иммунитета в зависимости от причины ОПП. Установлено, что на значение данного показателя оказывает непосредственное влияние нозология ОПП (табл. 4).

Полученные данные подтверждают высокое значение иммунных расстройств в развитии некоторых заболеваний, лежащих в основе ОПП у детей (острый гломерулонефрит, онкологические заболевания после химиотерапии).

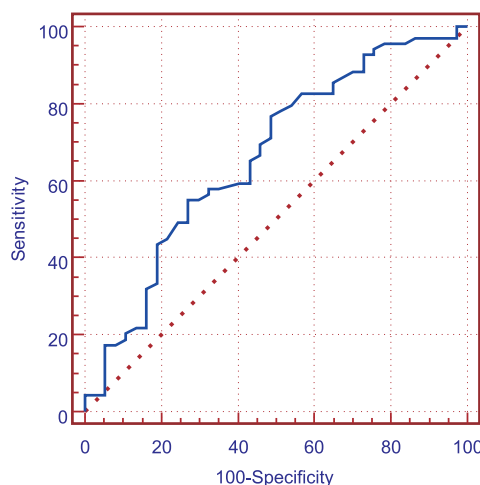
В то же время неясен механизм и причины снижения ЛИ у детей с острыми кишечными инфекциями, что требует дальнейшего выяснения.

ROC-анализ показал, что надежды на статистически значимую прогностическую ценность ЛИ на ранней стадии ОПП не оправдались. Судить о вероятном прогнозе ОПП по этому показателю можно было только со 2-й недели заболевания (рис. 2).

Состояние гуморального звена иммунитета (содержание сывороточных иммуноглобулинов классов G, M и A) изучено нами у 30 детей в начальном периоде ОПП различной этиологии с целью выяснения их клинической и прогностической значимости (табл. 5).



a
Area under the ROC curve = 0,528; Standard error = 0,047; 95% Confidence interval = 0,448 to 0,607.



b
Area under the ROC curve = 0,663; Standard error = 0,053; 95% Confidence interval = 0,565 to 0,752; Difference between areas = 0,135; Standard error = 0,076; 95% Confidence interval = -0,014 to 0,283; Significance level $P = 0,075$.

Рис. 2. ROC кривая оценки прогностической значимости лимфоцитарного индекса у детей с ОПП (а – 1-я неделя заболевания; б – 2-я неделя заболевания).

Таблица 5

Уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей с ОПП в зависимости от ее исхода

Показатель	Доноры	Дети с ОПП	
		1-я группа Медиана (минимум–максимум), n=65	2-я группа Медиана (минимум–максимум), n=34
IgA, г/л	1,82±0,21	1,00 (0,12–3,80)*	0,80 (0,32–2,42)*, #
IgG, г/л	14,52±0,90	11,37 (5,30–29,20)*	7,50 (1,60–24,50)*, #
IgM, г/л	1,93±5,209	1,26 (0,45–3,60)*	1,20 (0,20–3,68)*
ЦИК, ОПх1000	72,20±8,10	58,00 (2,00–269,00)*	65,00 (8,00–181,00)*

Примечание. * достоверное различие с показателями доноров; # достоверное различие с показателями 1-й группы.

Таблица 6

**Прогностическая значимость показателей иммунограммы у детей с ОПП
по данным ROC-анализа**

Показатель	IgA	IgG	IgM	ЦИК
AUC	0,623±0,058	0,739±0,050	0,550±0,060	0,520±0,062
95% ДИ	0,520–0,718	0,641–0,822	0,447–0,650	0,417–0,621
p	0,072	0,0012	0,279889	0,410124
Чувствительность	75,38%	61,54%	81,53%	26,15%
Специфичность	50,00%	79,41%	41,17%	94,11%
Optimal cut-off value	0,76	9,96	0,90	33,00

У всех обследованных детей отмечено снижение сывороточного уровня всех исследованных иммуноглобулинов, что являлось отражением иммунного дистресса. Особо значимые отклонения от нормы выявлены в классе IgG и IgA, при этом у детей 2-й группы уровень IgG был в 2,1, а IgA – в 1,9 раза ниже нормы.

Учитывая, что IgA являются главным классом иммуноглобулинов серозно-слизистых секретов (слюна, отделяемое слизистых оболочек дыхательных и мочеполовых путей) [16], полученные данные могут объяснить высокую подверженность детей с ОПП инфекционным осложнениям со стороны органов дыхания и мочевыводящих путей. Таким образом, нарушения иммунитета у детей с ОПП носят выраженный характер, затрагивая как гуморальный, так и клеточный компоненты иммунной системы. Особенно тяжелые расстройства иммунологической защиты наблюдаются у детей с неблагоприятным развитием ОПП, что позволяет на основе раннего выявления иммунных нарушений прогнозировать исход ОПП и определять тактику иммуномодулирующей терапии.

По данным ROC-анализа статистически достоверную прогностическую значимость в определении исхода ОПП у детей имеет уровень IgG (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

В отличие от классической гемограммы, предложенной в 1931 г. V. Schilling, представленные нами результаты исследования периферической крови у детей с ОПП отображают не только коли-

чественную и качественную характеристику форменных элементов, но также интегральные гематологические индексы, позволяющие оценить состояние неспецифической резистентности организма, интенсивность и характер воспалительного процесса [17].

Нормальное существование человеческого организма возможно лишь при условии его непрерывной адаптации к разнообразным воздействиям. Эта закономерность, обнаруженная Л.Х. Гаркави и соавт., характеризуется тем, что организм по-разному реагирует на раздражения различной силы, формируя в каждом отдельном случае уникальный профиль биохимических показателей, уровня гормонов, показателей периферической крови [18]. В большинстве случаев изменения неспецифической резистентности организма приводят к изменениям лейкограммы крови, которая отражает интегральные характеристики всех систем, формирующих неспецифические адаптационные реакции организма, и соответствует адаптационной «реакции переактивации» [19].

Уникальный профиль лабораторных показателей в сочетании с клиническими проявлениями формирует своеобразную «клиническую картину» индивидуальной адаптационной реакции на патологический процесс.

Однако один и тот же патологический процесс имеет несколько вариантов исхода (выздоровление, смерть, переход в хроническую форму), что сопровождается, в свою очередь, изменениями уровня адаптационной реакции. В нашем случае клиническое значение оценки адаптационной реакции кро-

ви видится в том, что сравнительный анализ гематологических профилей и индексов в динамике позволяет определить вероятный исход ОПП у детей и предполагаемые объемы терапии на основе доступных и относительно дешевых лабораторных исследований с использованием простых математических расчетов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамическое исследование показателей гемограммы с определением эритроцитарных и лейкоцитарных индексов и изучение уровней IgA, G и M позволяет прогнозировать течение и исход ОПП. Прогностически неблагоприятными факторами ее течения у детей являются длительно (более 2 нед) сохраняющийся микроцитоз, снижение лимфоцитарного индекса менее 0,31 и отсутствие его прироста в динамике, снижение уровней IgA и IgG в сыворотке крови на 50% и более от нормальных значений, а также изменения лейкограммы по типу хронического воспалительного процесса без признаков его терминации на фоне моноцитоза, лимфо- и эозинопении. Диагностические возможности современной гемограммы до конца не использованы, и тщательная оценка гематологических показателей и интегральных гематологических индексов, на основе доступных и дешевых лабораторных исследований, уже в начальных стадиях заболевания дает возможность оценить перспективы его развития и предполагаемые объемы интенсивной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Douma CE, Redekop WK, van der Meulen et al. Predicting mortality in intensive care patients with acute renal failure treated with dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8 (1): 111-117
2. Chertow GM, Lazarus JM, Paganini EP et al. Predictors of mortality and the provision of dialysis in patients with acute tubular necrosis. The Auriculinaritide Acute Renal Failure Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (4): 692-698
3. Fiaccadori E, Maggiore U, Lombardi M et al. Predicting patient outcome from acute renal failure comparing three general severity of illness scoring systems. *Kidney Int* 2000; 58 (1): 283-292
4. Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC et al. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: Predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (4): 1022-1030
5. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006; 34 (7): 1913-1917
6. Миронов ПИ. Острое поражение почек у пациентов отделений интенсивной терапии: проблемы дефиниции, оценки тяжести и прогноза. *Новости анестезиологии и реаниматологии* 2009; (2): 3-17
7. Дубинская ГМ. Принципы лабораторной диагностики в семейной медицине. *Лаб диагностика* 2003; (4): 66-68
8. Гусак ВК, Фисталь ЭЯ, Сперанский ИИ и др. Оценка тяжести эндогенной интоксикации и выбор метода детоксикационной терапии у обожженных по данным лейкоцитограммы и биохимического мониторинга. *Клин лаб диагностика* 2000; (10): 36
9. Островский ВК, Машенко АВ, Янголенко ДВ и др. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определения прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях. *Клин лаб диагностика* 2006; (6): 50-53
10. Иванов ДО. Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2002
11. Методы клинических лабораторных исследований. Камышников ВС, ред. МЕДпресс-информ, М., 2009; 273: 384
12. Лебедев КА, Понякина ИД. Интерпретация клинического анализа крови с определением субпопуляций лимфоцитов при воспалении. *Аллергология и иммунология* 2002; 3 (1): 50-61
13. Фон Аппен К, Иванович П, Клинкман Х и др. Изменения в картине хронических заболеваний при длительном лечении гемодиализом. *Урол и нефрол* 1995; (5): 25-27
14. Pastan S, Bailey J. Dialysis Therapy. *N Engl J Med* 1998; 338 (20): 1428-1437
15. Rhee P, Wang D, Ruff P et al. Human neutrophil activation and increased adhesion by various resuscitation fluids. *Crit Care Med* 2000; 28 (1): 74-78
16. Ройт А, Бростофф Дж, Мейл Д. *Иммунология*. Пер. с англ. Мир, М., 2000
17. Дяткин ЕВ, Дунаевская СС, Антюфьева ДА. Изучение интегральных гематологических индексов у больных с механической желтухой доброкачественного генеза. *Клин лаб диагностика* 2010; (8): 42-44
18. Гаркави ЛХ, Квакина ЕБ, Уколова МА. *Адаптационные реакции и резистентность организма*. Ростов н/Д, 1990
19. Крылов ВА, Дерюгина АВ, Захарова ОА и др. Неспецифические адаптационные реакции крови при хронической ишемии головного мозга. *Клин лаб диагностика* 2010; (12): 28-30

Поступила в редакцию 10.02.2012 г.

Принята в печать 28.06.2012 г.