

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Савицкий Артур Алексеевич

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭОЗИНОПЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ В
КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ С ПРИЗНАКАМИ СИСТЕМНОЙ
ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ**

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Руднов Владимир Александрович

Екатеринбург – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИИ СЕПСИСА, ДИАГНОСТИКИ ПРИРОДЫ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ, ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ И ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ С ПОМОЩЬЮ ИНТЕГРАЛЬНЫХ ШКАЛ И БИОМАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ (Обзор литературы).....	14
1.1. Современные представления эпидемиологии сепсиса как фактора, определяющего тяжесть и прогноз у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии.....	14
1.2. Характеристика интегральных шкал, применимых в интенсивной терапии.....	16
1.3. Маркеры системного воспаления и прогноза исхода.....	21
1.3.1. Характеристика С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина.....	22
1.3.2. Характеристика лабораторных показателей клинического анализа крови.....	26
1.4. Многофункциональная роль эозинофилов как клеток участвующих в иммунном ответе в норме и при патологии.....	29

1.5.	Эозинопения как маркер природы системной воспалительной реакции, тяжести и прогноза у пациентов в критическом состоянии.....	43
Глава 2.	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
2.1.	Общая характеристика структуры больных.....	49
2.2.	Методы лабораторной диагностики.....	56
2.3.	Методы статистической обработки.....	59
Глава 3.	ИНФОРМАЦИОННАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОЛИЧЕСТВА ЭОЗИНОФИЛОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПРИРОДЫ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ, ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ И ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ.....	61
3.1.	Информационная значимость эозинопении в диагностике генеза системной воспалительной реакции.....	61
3.2.	Информационная значимость эозинопении в оценке общей тяжести состояния и выраженности органной дисфункции.....	68
3.3.	Информационная значимость динамики количества эозинофилов в оценке прогноза исхода.....	71
Глава 4.	ЗНАЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ЭОЗИНОФИЛОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПРИРОДЫ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ, ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ И ПРОГНОЗА У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ.....	88
4.1.	Информационная значимость эозинопении в диагностике генеза системной воспалительной реакции.....	88
4.2.	Информационная значимость эозинопении в оценке степени тяжести.....	96
4.3.	Информационная значимость эозинопении в оценке прогноза исхода сепсиса.....	98

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	113
ВЫВОДЫ.....	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. В настоящее время по данным эпидемиологических исследований наиболее частой причиной госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) является сепсис, встречающийся у трети пациентов [104; 216]. Кроме того, распространенность сепсиса имеет постоянный ежегодный прирост в пределах от 1,5 до 13 % [233]. К сожалению, несмотря на большой скачок в развитии патофизиологии критических состояний, удорожания лабораторной базы, а также поиски новых лечебных технологий уровень летальности у пациентов с сепсисом сохраняется в пределах от 20 до 60% [51; 105; 128; 155; 202]. В этой связи, сепсис является важной клинической проблемой и весьма весомым экономическим бременем для систем современного здравоохранения во всём в мире [51; 133; 155].

В последнее время с целью ранней диагностики сепсиса сделана попытка использования ряда биомаркёров. К настоящему времени в качестве биомаркёров сепсиса рассмотрено около двухсот различных эндогенных субстанций [172]. Однако, согласно позиции отдельных экспертов, ни один из них на сегодняшний день не может претендовать на роль общепризнанного, идеального биомаркёра сепсиса [213]. Тем не менее, некоторые из них получили неплохие аттестации специалистов и используются в повседневной клинической практике.

Прежде всего, это касается такого гормокина как прокальцитонин (ПКТ). Между тем, результаты мета-анализов, не позволяют абсолютизировать его информационную диагностическую значимость и показывают, что уровень ПКТ не может быть использован в качестве единственного критерия вероятности развития сепсиса [185; 234]. Оказалось, что содержание ПКТ повышается после травмы или операции [60; 73; 180]. Для оценки прогноза более весомое значение имеет динамика его содержания в ходе проводимого лечения [49; 221]. Пределы уровня ПКТ от 1 до 2 нг/мл рассматриваются рядом специалистов как некая «серая зона», при которой поставить диагноз сепсиса с уверенностью нельзя.

Вышедший в последние три года в плоскость практического применения новый биомаркёр пресепсин ещё не сформировал к себе однозначного отношения. Если в первом клиническом исследовании Т. Shozushima и соавт. [227] он превосходил по диагностической значимости ПКТ, то в последующих он оказывался сравнимым [228] или ему уступал [90]. В то же время, опубликованный в 2015 году мета-анализ, выявил вполне приемлемую диагностическую значимость пресепсина. Однако, пороговые диагностические значения пресепсина, в исследованиях, включенных в мета-анализ, имели достаточно большой разброс. Возможно, такое различие было связано с особенностями локализации первичного очага и клиническими формами сепсиса [215]. В целом же понимание клинической значимости пресепсина ещё не достигнуто и требует продолжения исследований.

С-реактивный белок (СРБ) в отдельных клинических исследованиях показывает удовлетворительную информационную ценность в диагностике сепсиса и прогнозировании исхода [76]. Однако, изменение его содержания происходит не сразу, а только через 3-4 дня после развития инфекционных осложнений [77; 160; 186; 231; 241]. К сожалению, рост СРБ отмечается и при некоторых критических состояниях неинфекционной природы [82; 182] и отдельных нозологиях, таких как гипертоническая болезнь, эпилепсия, опухоли, сахарный диабет 1 типа, подагра, тиреотоксикоз [55; 71; 186; 220]. В то время с практической точки зрения СРБ достаточно надежно отражает динамику воспаления в ходе терапии [31].

Используемые в клинической практике для объективизации тяжести состояния больных, определения вероятности неблагоприятного исхода и оценки эффективности терапии количественные интегральные шкалы APACHE II, SAPS II, SOFA обладают, высокой специфичностью, но низкой чувствительностью и недостаточной разрешающей способностью для индивидуального прогнозирования. Кроме того, некоторые из них достаточно громоздки и сложны для ежедневного использования, особенно в неотложных ситуациях [8; 18; 30]. В целом же их роль в диагностике сепсиса не определена. Новая система PIRO

показала отличную прогностическую эффективность в оценке риска летального исхода у пациентов с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком. Но к сожалению, данная система в настоящее время недостаточно валидизирована для ее более широкого применения в клинической практике [188].

В сложившейся ситуации для диагностики сепсиса и прогнозирования исхода стали активно изучаться отдельные параметры клинического анализа крови. Этому способствовало также появление нового, более совершенного класса аппаратуры, позволяющей выполнять количественный анализ клеточного состава крови. На основании данных количественного определения клеточного состава крови рассчитываются гематологические лейкоцитарные индексы как интегральные показатели, отражающие ответную реакцию организма на различные патологические процессы.

Так, снижение числа тромбоцитов и лимфоцитов наряду с увеличением нейтрофил-лимфоцитарного индекса предложено рассматривать в качестве предикторов сепсиса [72; 169; 173; 219]. Увеличение среднего объема тромбоцитов, относительной ширины распределения тромбоцитов по объему и снижение числа нейтрофилов также показали хорошую прогностическую значимость у пациентов с сепсисом, выступая в качестве независимых факторов риска летального исхода [76; 121; 171; 184].

Известно, что развитие критических состояний сопровождается в том числе и снижением абсолютного количества эозинофилов (КЭ) в периферической крови. Снижение КЭ при критических состояниях объясняется вторичным ответом на общую стрессовую реакцию организма [87], посредством привлечения эозинофилов кортикостероидами в поврежденные ткани [125], из-за наличия на мембране эозинофилов рецепторов к кортикостероидным гормонам [179]. Механизм эозинопении (ЭП) при системном воспалении связывают с процессом миграции эозинофилов в очаг воспаления, под влиянием хемотаксических факторов, накоплением в инфицированном участке ткани, где они осуществляют антимикробную защиту организма. При этом эозинофилы накапливаются по

периферии инфекционного очага и предотвращают генерализацию процесса [57; 58; 99].

Принимая во внимание снижение при критических состояниях КЭ в крови, появились единичные исследования, в которых оценивалась степень выраженности ЭП при различном генезе системного воспаления, включая инфекцию.

На настоящий момент времени мы должны констатировать отсутствие единой позиции в отношении целесообразности определения абсолютного КЭ в качестве маркера отражающего природу системного воспаления. Выводы, сделанные исследователями прямо противоположны. Так в пользу возможности использования КЭ в качестве диагностического показателя, уточняющего природу системной воспалительной реакции (СВР), высказываются К. Abidi et. al., 2008; К. М. Но et. al., 2009 и В. А. Wibrow et. al., 2011 [95; 98; 126]. В то время как результаты других работ не позволяют аргументировать способность содержания эозинофилов в крови дифференцировать инициирующий синдром СВР фактор и прогнозировать летальный исход [163; 183; 190; 211].

В целом, наряду с имеющимися противоречиями в литературе недостаточно данных по сравнению степени развития ЭП у пациентов в критическом состоянии с соматической и хирургической 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. При этом качественных (проспективных, контролируемых) клинических исследований по оценке диагностической и прогностической способности КЭ у пациентов в критическом состоянии пока явно недостаточно.

Цель исследования. Определить клиническое значение эозинопении у пациентов в критических состояниях, сопровождающихся развитием синдрома системной воспалительной реакции.

Задачи исследования

1. Установить диагностическую значимость эозинопении в определении генеза системной воспалительной реакции у пациентов отделений реанимации.
2. Определить информационную значимость эозинопении в оценке общей тяжести состояния и степени выраженности органной дисфункции;
3. Оценить информационную значимость динамики количества эозинофилов в прогнозе исхода критических состояний, сопровождающихся развитием системной воспалительной реакции;
4. Выполнить сопоставление диагностической и прогностической значимости эозинопении с прокальцитонином, С-реактивным белком и интегральными шкалами у пациентов с системной воспалительной реакцией различной природы.

Научная новизна

1. На основании проведения ROC-анализа впервые установлено, что снижение количества эозинофилов менее 80 кл/мкл у соматических пациентов и менее 20 кл/мкл у хирургических больных, нуждающихся в оперативном лечении, является дополнительным маркером системной воспалительной реакции, связанной с инфекцией. Эозинопения имеет сопоставимую диагностическую значимость, с С-реактивным белком и прокальцитонином и лучшую по сравнению с интегральными шкалами;
2. Впервые установлено, что выраженность эозинопении зависит от степени тяжести проявлений системного воспаления и коррелирует с тяжестью общего состояния и полиорганной дисфункцией;
3. Впервые на основании многофакторного анализа установлено, что эозинопения является независимым фактором риска сепсиса и развития летального исхода у больных в критическом состоянии;

4. На основании проведения ROC-анализа впервые определены количественные значения эозинофилов, указывающие на высокий риск развития неблагоприятного исхода у пациентов с пневмониогенным сепсисом и у хирургических больных с сепсисом, требующих оперативного вмешательства. Выявлено, что количество эозинофилов в оценке прогноза исхода имеет схожую информационную значимость с С-реактивным белком, прокальцитонином и интегральными шкалами.

Практическая значимость

1. Обосновано использование количественного определения эозинофилов для определения природы системной воспалительной реакции у критических пациентов различного клинического профиля. Снижение абсолютного количества эозинофилов в периферической крови менее 80 кл/мкл у соматических пациентов и менее 20 кл/мкл у хирургических больных указывает на инфекцию как фактор инициировавший системное воспаление;

2. Доказано, что количество эозинофилов имеет не меньшую диагностическую значимость в определении природы системной воспалительной реакции, чем С-реактивный белок, прокальцитонин и лучшую по сравнению с интегральными шкалами;

3. Выявлено, что выраженность эозинопении зависит от степени тяжести проявлений системного воспаления и коррелирует с тяжестью общего состояния и полиорганной дисфункцией;

4. Разработан и внедрен дополнительный прогностический маркер риска развития летального исхода при поступлении и в динамике интенсивной терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии в виде конкретных значений количества эозинофилов для пациентов с пневмонией, осложнённой сепсисом, инфарктом миокарда, инсультом и абдоминальным сепсисом.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Эозинопения является маркером отражения природы системной воспалительной реакции у критических пациентов различного клинического профиля;
2. Выраженность эозинопении зависит от степени тяжести проявлений системного воспаления и коррелирует с тяжестью общего состояния и полиорганной дисфункцией;
3. Степень эозинопении и её динамика при проведении интенсивной терапии является прогностическим маркером летального исхода у пациентов в критическом состоянии;
4. Количество эозинофилов в определении природы системной воспалительной реакции и оценки прогноза исхода имеет схожую диагностическую значимость с С-реактивным белком, прокальцитонином и лучшую по сравнению с интегральными шкалами. Определение абсолютного количества эозинофилов является более дешевым и простым в использовании, занимает меньшее количество времени для получения результатов по сравнению с С-реактивным белком и прокальцитонином.

Внедрение результатов диссертации

Результаты исследования внедрены в практику работу терапевтических, хирургических и реанимационных отделений МАУ «ГКБ № 40» и МО «Новая больница» г. Екатеринбурга. Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России.

Апробация результатов диссертации

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на 70-й всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 28-30 апреля 2015 г.), на 35th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine (Brussels, Belgium, March 17-20, 2015), на IV съезде комбустиологов России (Москва, 14-16 октября 2013 г.), на 14-й всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 17-18 октября 2012 года.), на научно-практической конференции «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Уральский форум 2012. Европа-Азия» (Екатеринбург, 20-21 апреля 2012 г.), на 67-й всероссийской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 11-12 апреля 2012 г.), на VII Международной (XVI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 15 марта 2012 г.), на конкурсе молодых ученых анестезиологов-реаниматологов «Мемориал Б.Д. Зислина» (Екатеринбург, 23 декабря 2011 года).

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 11 публикаций, из них: 4 в журналах, рекомендованных ВАК РФ; 1 – в зарубежной печати; 1 патент на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 151 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, двух глав оригинального исследования с обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего работы 43 отечественных и 198 зарубежных авторов. Иллюстративный материал представлен 35 таблицами и 22 рисунками.

ГЛАВА 1.**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИИ СЕПСИСА, ДИАГНОСТИКИ ПРИРОДЫ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ, ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ И ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ С ПОМОЩЬЮ ИНТЕГРАЛЬНЫХ ШКАЛ И БИОМАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****1.1. Современные представления эпидемиологии сепсиса как фактора, определяющего тяжесть и прогноз у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии**

Ведущей причиной заболеваемости у пациентов ОРИТ в настоящее время во всем мире остается сепсис. Распространенность сепсиса значительно варьирует в разных странах. Эпидемиологическое исследование в Европе (EPISEPSIS, 2004) показало, что частота сепсиса составляет 50-100 случаев на 100 000 населения в год. [110], что также подтверждается последними данным проведенными в Европе [105].

В США в год регистрируется до 3 000 000 случаев тяжелого сепсиса среди взрослого населения [59]. Последние оценки показывают, что в развитых странах, тяжелый сепсис регистрируется примерно у 2% пациентов, поступивших в больницу [51; 155].

По данным международного многоцентрового эпидемиологического исследования, пациенты с сепсисом составляют 17,4% от общего количество больных ОРИТ [106]. Однако, через пару лет проведенное европейское эпидемиологического исследование (SOAP study, 2006) показало, что на пациентов с сепсисом приходится 37,4% от всех больных ОРИТ. [201]. Высокая частота тяжелого сепсиса встречается повсеместно, так заболеваемость тяжелым сепсисом в Китае составила 37,3% от всех пациентов ОРИТ, при этом 9,2%

больных имели септический шок [104], в других развивающихся странах получены схожие данные [63; 108; 141; 206; 216].

Таким образом, заболеваемость сепсисом возросла за последние десятилетия [159; 187; 217]. Распространенность сепсиса имеет постоянный ежегодный прирост от 1,5 до 13 % [53; 135; 233].

У пациентов, перенесших эпизод сепсиса впоследствии кардинально изменяется качество жизни и в течение пяти лет они имеют высокие риски смерти, при этом треть из них умирают в течение первого года, вследствие персистентной органной дисфункции и изменения механизмов иммунитета [122; 137].

Несмотря на большой скачок в развитие медицины критических состояний за рубежом, внедрение высоких технологий поддержание жизни таких больных, в течение последних лет показатель летальности у пациентов с сепсисом остается стабильно высоким. Сепсис является одной из наиболее распространённых причин летальности в ОРИТ [86; 128; 132; 141] и сохраняется в пределах от 20 до 60% [51; 85; 105; 155]. В исследованиях отмечена тенденция к постоянному росту уровня летальности среди пациентов ОРИТ с сепсисом [128; 187], так в Бразилии с 2002 по 2010 годы прослеживается линейный рост 3.5 смертей/100000 населения в год [202].

При этом летальность прогрессивно увеличивается в соответствии с тяжестью сепсиса, так в 2007 году Esteban и соавторы показали, что госпитальная летальность составляет 12.8%, 20.7% и 45.7% для пациентов с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком соответственно [200], а в 2014 году Zhou и соавторы указали, что при тяжелом сепсисе летальность составляет 30.4%, а при септическом шоке 42.9% [104].

По данным анализа программы МЗ и ТФОМС Свердловской области «Интенсивная терапия» было установлено, что на пациентов с сепсисом приходилось 15.7% среди всех госпитализированных в ОРИТ, из них 25.4% относились к категории «сепсис», 58.1% - «тяжелый сепсис», 16.5% - «септический шок» [28]. Единственное проведенное в России национальное

многоцентровое эпидемиологическое исследование РИОРИТа (15.10.2008, 15.10.2009) показало, что доля больных с инфекцией составила 34.1% (от 0 до 83.3%), из которых у 20.2% развился септический шок. Средний уровень летальности составил 12.7% (1-32%), в то время как у пациентов с инфекцией он был значительно выше – 30.4% [29].

Увеличивающаяся заболеваемость и летальность, необходимость применения высокотехнологичных и дорогостоящих средств диагностики, лечения наносят немалый экономический ущерб. По оценкам прямых затрат на одного пациента диапазон этот составляет от 26.5 до 39.1 тысяч \$ в развитых странах [63], в развивающихся странах он сравнительно ниже от 9.6 до 11.3 тысяч \$ [79; 107]. Затраты на лечение сепсиса в США оцениваются от 16.7 до 24.3 млрд \$ в год [128].

Таким образом, сепсис является как важным клиническим и экономическим бременем для систем здравоохранения и одной из главных проблем общественного здравоохранения в мире [51; 52; 109; 133; 137; 155; 170; 217].

1.2. Характеристика интегральных шкал, применимых в интенсивной терапии

Для клиницистов важно не только своевременно заподозрить и поставить диагноз сепсиса, но как можно раньше и достовернее оценить тяжесть его течения, что позволит определить адекватный объем и характер проводимого лечения. Решению задач объективной оценки тяжести состояния пациентов и определения вероятности неблагоприятного исхода в настоящее время способствует использование широко распространенных интегральных шкал оценки тяжести состояния.

Условно системы оценки можно разделить на [2]: 1) универсальные шкалы прогноза и риска летального исхода, основанные на оценке функциональных нарушений (APACHE, SAPS, MPM); 2) шкалы оценки

дисфункции/недостаточности органных систем (SOFA, MODS, LODS); 3) специализированные шкалы, ориентированные на оценку больных при некоторых заболеваниях (LIS, CPIS, CURB65, SMART-COP, POSSUM, Glasgow, педиатрические – PRISM, PIM, PELOD, CRIB, SNAP, травматологические – ISS, TRISS, RTS).

Данные интегральные шкалы позволяют объективно оценить тяжесть состояния больных; спрогнозировать исход; оценить эффективность хирургического и лекарственного лечения.

В настоящее время наиболее распространены и используются в клинической практике такие системы оценки тяжести состояния и органной дисфункции больных, как APACHE II, SAPS II, SOFA.

Шкала APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) – шкала оценки острых и хронических функциональных изменений. Была предложена в 1985 году и основана на анализе показателей 5815 больных ОПИТ. Шкала состоит из 3-х частей: оценки 12 физиологических показателей, возраста и состояния хронического здоровья пациента.

Шкала SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) – упрощенная шкала оценки физиологических параметров. Предложена в 1993 году и была разработана на основании анализа базы данных, полученной при обследовании 13152 больных ОПИТ в Европе и Северной Америке [147]. Шкала включает в себя 12 физиологических переменных, возраст больных, тип госпитализации и 3 хронических фоновых заболевания.

Шкалы APACHE II и SAPS II анализируются к концу первых суток госпитализации, при этом во внимание принимаются худшие показатели за данный период. На основе балльной оценки состояния больного рассчитывается риск госпитальной летальности. Эти шкалы не применимы у лиц моложе 18 лет, больных с ожогами и сердечно-сосудистой патологией, в т.ч. и у кардиохирургических больных.

С помощью анализа индекса тяжести APACHE II при поступлении в стационар оказалось возможным прогнозировать риск развития септических

осложнений [7; 147]. Динамическая ежедневная оценка тяжести состояния больного по шкале АРАСНЕ II имеет не только высокую прогностическую значимость, но и составляет основу объективизации показаний к операции и дифференцированного подхода в выборе режимов комплексного лечения при панкреонекрозе [3; 17; 35; 36; 147]. Несмотря на свою громоздкость, шкала АРАСНЕ II находит все большее клиническое применение, благодаря своей точности высокой прогностической значимости.

Шкала АРАСНЕ II позволяет не только объективно оценивать степень тяжести состояния больных, но и сравнивать результаты их лечения в разных клинических учреждениях. Для окончательной объективной стратификации больных панкреонекрозом по степени тяжести их состояния авторами рекомендовано в качестве стандарта использовать шкалу АРАСНЕ II в комплексе с определением в крови концентрации С-реактивного белка и рентгеновской компьютерной томографией с внутривенным контрастным усилением.

Преимущество шкалы АРАСНЕ II в том, что её можно использовать не только для оценки тяжести состояния больного деструктивным панкреатитом, но и для оценки эффективности проводимого лечения в ходе динамического наблюдения за пациентом в ОРИТ.

Шкала SAPS II в качестве вероятного инструмента прогнозирования летальности у конкретного больного не применима. Её использование ограничено прогнозированием летальности в стратифицированных группах пациентов без учёта, выбранного «главного» диагноза.

Недостатком шкалы SAPS II следует отнести значимость её только для группы пациентов, что не позволяет оценить прогноз у отдельного больного; высокая специфичность для оценки благоприятного исхода заболевания и меньшая достоверность в отношении прогноза летального исхода [36].

Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) – шкала оценки последовательной органной недостаточности. Шкала необходима для объективного описания от легкой дисфункции до тяжелой недостаточности, шкала позволяет оценивать эволюцию органной дисфункции в течение

определенного временного отрезка. Ежедневный учёт количества баллов по SOFA выявил статистически значимое различие между выжившими и умершими пациентами. Наличие инфекции увеличивало число баллов для каждой системы органов и в итоге общую сумму баллов. В целом же интегральная система SOFA показала недостаточную чувствительность и высокую специфичность [8; 18; 30].

Все используемые шкалы имеют общие недостатки: плохая дискриминационная способность исхода для отдельного пациента при относительно точном прогнозе вероятности летального исхода для группы пациентов; низкая чувствительность шкал при достаточно высокой специфичности, что позволяет более или менее точно предсказать вероятность летального исхода, но не дает возможности достоверно выявить выживших пациентов; на их основе сложно оценивать исход заболевания и характер его течения после перевода пациентов из отделения; многие существующие интегральные системы являются достаточно громоздкими и сложными для ежедневного использования, особенно в неотложных ситуациях получение показателей, входящих в эти шкалы, не всегда доступно, что связано с возможностями лабораторных служб лечебного учреждения, а также с длительностью проведения ряда исследований; шкалы не учитывают объем и эффект лечения.

В 2001 году, несколько европейских и американских обществ интенсивной терапии организовали вторую согласительную конференции по определению сепсиса [199]. Уже давно идут обсуждения о том, что концепция синдрома СВР не подходит для диагностики сепсиса, из-за своей низкой специфичности [232]. С целью улучшения ранней диагностики и стратификации пациентов с сепсисом на данной конференции была принята концепция PIRO, которая характеризует предрасположенность к инфекции (P), описывает особенности этиологии и локализации первичного очага (I), системную реакцию организма (R) и наличие дисфункции (O).

На основе концепции PIRO в 2008 году была разработана система SAPS-3-PIRO [198]. Данная система была основана на анализе многоцентровой

многонациональной базы данных SAPS III показателей 16784 пациентов ОРИТ [197], из них 3505 больных имели инфекцию на момент поступления в ОРИТ из которых 2628 пациентов имели продолжительность пребывания в ОРИТ более 48 ч. Система SAPS-3-PIRO состоит из 3-х блоков: (1) предрасположенность: в этот блок вошли 5 переменных из шкалы SAPS III, которые не связаны с инфекцией; (2) инфекция: в этот блок вошли 4 переменных, связанные с инфекцией в ОРИТ; (3) ответ макроорганизма и дисфункция/недостаточность органов, что позволяет определить реакцию макроорганизма в ответ на инфекцию с последующим развитием дисфункции или недостаточности органов. Данная оценка производится с помощью измерения показателей для каждой системы органов по шкале SOFA, при этом используются самые высокие значения в период между поступлением и через 48 ч после пребывания в ОРИТ.

Все входящие переменные в данную систему показали хорошую корреляцию с госпитальной летальностью. В целом, вся система PIRO показала отличную прогностическую эффективность как в общей популяции, так и в определении специфических подгрупп пациентов – сепсис, тяжелый сепсис и септический шок, согласно ACCP/SCCM классификации.

Такой подход позволит врачу провести раннюю оценку риска с использованием профилактических, превентивных методов лечения или специфических методов лечения, направленных на ослабление ответа макроорганизма и улучшение использования органо-замещающей терапии у пациентов с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком [188].

1.3. Маркеры системного воспаления и прогноза исхода

Известно, что изменения, возникающие в организме при сепсисе, 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. Неспецифичность синдрома СВР создаёт заметные трудности в постановке диагноза сепсиса и может влиять на время начала адекватной терапии. В этой связи крайне важным, в том числе и определяющим лечебную тактику, является проведение дифференциальной диагностики природы синдрома СВР: инфекционная или неинфекционная.

Используемая с этой целью стандартная микробиологическая диагностика требует не менее 48 часов, 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 [32]. Ранняя диагностика сепсиса, до получения результатов микробиологического исследования, способствует своевременному началу целенаправленной терапии, в том числе антимикробной и снижению смертности [46; 91; 93; 94; 131; 157].

По этой причине в клинической практике для ранней диагностики сепсиса стали использовать определение в различных биологических средах ряд биомаркёров, под которыми понимают отдельные молекулярные субстанции, указывающие на развитие патологического процесса и характеризующие его тяжесть [154].

К «идеальному» биомаркёру 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 [156].

К настоящему времени в качестве биомаркёров сепсиса в экспериментальных условиях и в клинике рассмотрено около двухсот различных эндогенных субстанций [172], из которых наиболее подробно – ПКТ [158; 193; 203], СРБ [136; 166], проадренomedуллин [74], TREM-1 [124], фактор некроза опухоли (TNF) [130], ИЛ-6 [74], ИЛ-8 [195], липополисахарид-связывающий белок [61], эндотоксин [151]. А в самое последнее время появились аргументы в пользу целесообразности определения ST-фрагмента sCD-14 рецептора моноцитов, названного пресепсином [90; 227; 228].

Однако, согласно позиции экспертов, ни один из них на сегодняшний день не может претендовать на роль общепризнанного биомаркёра сепсиса. 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 [213]. Также многие из вышеперечисленных биомаркеров сепсиса трудно доступны в клинической практике и используются исключительно для научных целей.

1.3.1. Характеристика С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина

Относительно доступными и используемыми в медицинской практике является СРБ [12] и ПКТ [148].

СРБ был обнаружен у пациентов с острыми инфекционными заболеваниями, вызванными С-полисахаридом пневмококка как белковая субстанция плазмы крови [19]. Содержание СРБ в плазме крови увеличивается при воспалении любой природы, вне зависимости от локализации в организме через 6 часов достигая пиковых значений к 48 часам после воздействия инициирующего стимула [186].

Время полувыведения СРБ из кровотока составляет 18-20 часов [189]. Существенный рост СРБ отмечается при критических состояниях асептической природы – травмах, операциях, инфаркте миокарда, краш-синдроме [82; 118; 182]. Также повышение СРБ в крови наблюдается при гипертонической болезни, эпилепсии, опухолях, сахарном диабете 1 типа, подагре, тиреотоксикозе [55; 71; 186; 220]. СРБ показал хорошую значимость в диагностике сепсиса (площадь под ROC-кривой (AUC) - 0.819) и умеренную ценность в прогнозировании исхода (AUC 0.723). [77]. Уровень СРБ увеличивается в первую неделю после обширных операций, при этом в гораздо большей степени это наблюдается у инфицированных пациентов в послеоперационном периоде. Стабильно высокие показатели уровня СРБ через 4 дня после операции, особенно при уровне СРБ > 100 мг/л, предполагают наличие послеоперационного инфицирования [83]. Однако, в мета-анализе основанном на данных 1986 пациентов, из которых 577 имели послеоперационные инфекционные осложнения, показал, что уровень СРБ только через 4 дня после операции имел самую высокую диагностическую точностью в диагностике послеоперационных инфекционных осложнений и составил - AUC 0.76 [160]. В исследовании Su и соавторов была показана достоверная разница между септическими больными и пациентами с синдромом СВР неинфекционного генеза [231]. В многоцентровом исследовании не было показано разницы в уровне СРБ между выжившими и умершими больными на 1-2 сутки пребывания в ОРИТ и только на 3 сутки отсутствие снижения уровня СРБ было связано с неблагоприятным исходом [186]. Мета-анализ с 1969 включенными пациентами показал большую неоднородность данных и различия в уровне СРБ у пациентов с разным исходом только через 48 часов пребывания в ОРИТ [241]. С практической точки зрения СРБ достаточно надежно отражает динамику воспаления, а следовательно – ответ на проводимое лечение [31].

ПКТ – полипептид, предшественник кальцитонина. ПКТ является приемлемым индикатором системного воспаления бактериальной природы [208]. Установлено заметное различие в содержании ПКТ в зависимости от стадии инфекционного процесса (локальная инфекция – сепсис – тяжёлый сепсис –

септический шок) [165]. После операционной травмы содержание ПКТ также повышалось, но выраженность увеличения определялась зоной и характером хирургического вмешательства. Увеличение содержания ПКТ в крови после травмы, как правило, варьирует в пределах от 1 до 10 нг/мл, и снижение его уровня до 1 нг/мл происходит уже в течение 48 ч [180]. Показано, что уровень ПКТ определяется и тяжестью повреждения. Важное диагностическое значение имеет персистенция содержания ПКТ более 1 нг/мл после трёх суток от момента травмы или операции [60; 73]. Более весомое прогностическое значение имеет динамика его содержания в ходе проводимого лечения [49]. У лиц с исходным уровнем ПКТ более 1 нг/мл риск смерти прогрессивно повышается с каждым днём терапии при увеличении содержания данного гормокина по отношению к базовому значению [221].

В мета-анализе 2013 года авторы оценили роль ПКТ в качестве диагностического маркера сепсиса и неинфекционного генеза синдрома СВР [234]. Они провели анализ 3244 больных в критическом состоянии, из которых 1863 (57%) имели сепсис и 1381 (43%) синдрома СВР неинфекционной природы. Результаты мета-анализа показали, что пороговое значение (cut off) концентрации ПКТ варьировало от 0.5 до 2.0 нг/мл, при медиане 1.1 нг/мл с AUC 0.85, умеренной чувствительностью (Se) - 0.77 и специфичностью (Sp) - 0.79.

К сожалению, в настоящее время отсутствует более лучшая оптимальная точка разделения с высокой чувствительностью и специфичностью, позволяющая с высокой долей вероятности дискриминировать больных сепсисом от пациентов с СВР неинфекционного генеза. Пределы уровня ПКТ от 1 до 2 нг/мл рассматриваются как «серая зона», при которой поставить диагноз сепсиса с уверенностью нельзя, рекомендуется повторить измерение в течение 6-24 часов.

В 2015 году был проведен мета-анализ на основе 23 исследований с включением 3994 пациентов для оценки прогностической способности ПКТ у больных сепсисом [185]. Повышенный уровень ПКТ был связан с более высоким риском смерти с относительным риском 2.6, при этом cut off варьировало от 0.12 до 14.27 нг/мл с AUC 0.77, Se 0.76 и Sp 0.64. Отсутствие снижения повышенных

концентраций ПКТ в динамике было прогностическим фактором смерти у пациентов с сепсисом с относительным риском 3.05, AUC 0.79, Se 0.72 и Sp 0.77.

Тем не менее, ПКТ не может быть использован как единственный критерий оценки прогноза у септических больных, из-за его умеренной диагностической точности. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить оптимальную точку разделения уровня ПКТ и оптимальное значение клиренса ПКТ для точной прогностической оценки риска летального исхода.

Набирающий в использовании обороты в последнее время новый биомаркер сепсиса пресепсин, требует специального оборудования, в связи с чем в настоящее время является мало доступным измерением. Пресепсин представляет собой растворимую укороченную форму макрофагального рецепторного белка CD14 – sCD14-ST. В исследовании ALBIOS [176] было показана достоверная разница между выжившими – 1184 (875 – 2113) и умершими – 2269 (1171 – 4300) пг/мл с тяжелым сепсисом и септическим шоком, однако, площадь под ROC-кривой была не высокой – 0.69 с cut off 1631 пг/мл, $p = 0.07$). Проведенный мета-анализ в 2015 году [215] включал 1815 пациентов, из них 1165 пациентов с сепсисом и 525 пациентов с синдромом СВР неинфекционного генеза. Мета анализ показал значимость пресепсина (AUC = 0.89) в диагностике сепсиса с оптимальной cut off 560 пг/мл, при этом границы cutoff в исследованиях варьировали от 317 до 729 пг/мл. Так Эндо и др. показали, что медиана значения концентрации пресепсина была 312 пг/мл и колебалась от 71 до 9036 пг/мл у пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с не инфекционными заболеваниями [228]. В данной ситуации с таким большим разбросом значений пресепсина даже у неинфекционных больных затруднит клинициста в постановке или опровержении диагноза сепсис. Согласно мета-анализу, такая вариация точек разделения пресепсина в диагностике сепсиса требуют дальнейшего изучения для создания конкретных референтных значений данного биомаркера.

1.3.2. Характеристика лабораторных показателей клинического анализа крови (клеточные биомаркеры)

В последнее время многие ученые начали уделять больше внимания лабораторным показателям клинического анализа крови для диагностики септических состояний и прогнозирования исхода, так как данный тест используется у всех пациентов при поступлении в ОРИТ, вне зависимости от уровня оснащения больницы, не требует специального оборудования и навыков, является недорогим, легко доступным и может регулярно использоваться у пациентов ОРИТ.

По данным систематического обзора тромбоцитопения наблюдается у пациентов при поступлении ОРИТ от 8.3% до 67.6%, при этом от 13% до 44.1% она развивается во время пребывания в ОРИТ [218]. Тромбоцитопения часто наблюдается у пациентов в критическом состоянии, с сепсисом и органной дисфункцией [72; 173; 222]. Во многих исследованиях тромбоцитопения выступает в качестве независимого фактора риска летального исхода [173; 218; 222].

Помимо тромбоцитопении возрос интерес к таким тромбоцитарным индексам как среднему объему тромбоцитов (MPV) и относительной ширине распределения тромбоцитов по объему (PDW), показателя гетерогенности тромбоцитов. Так, было выявлено повышение MPV у пациентов с инфекцией кровотока, при этом степень повышения MPV была значимо выше у больных с летальным исходом. [72]. Другой тромбоцитарный индекс – PDW, также повышается при септических состояниях, при этом больше у больных с тяжелым сепсисом, которые имели больший процент летальности [121]. Это позволяет ориентироваться на тромбоцитарные индексы (MPV, PDW) как на прогностические маркеры у пациентов с сепсисом.

Снижение абсолютного количества нейтрофилов может влиять на продолжительность жизни, так у умерших пациентов с септическим шоком и абсолютным количеством нейтрофилов < 7226 кл/мкл смерть наступала раньше,

при этом риск смерти у таких пациентов был в 2 раза выше по сравнению с умершими больными с септическим шоком и абсолютным количеством нейтрофилов > 7226 кл/мкл [76].

Лимфопения также коррелировала с летальным исходом. Так, стойкое снижение абсолютного количества лимфоцитов в течение первых 4 дней после постановки диагноза сепсис было достоверно более выражено у пациентов с неблагоприятным исходом и являлось независимым фактором летального исхода [171].

Абсолютное количество лимфоцитов явилось предиктором бактериемии при поступлении в отделение неотложной помощи у пациентов с подозрением на бактериемию с cut off $< 1.0 \cdot 10^9$ /л, AUC 0.73, Se 73.9% и Sp 57.6% [152].

Гематологические лейкоцитарные индексы (ГЛИ) как интегральные показатели, рассчитываемые на основании данных общего анализа крови, дают возможность оценивать реактивность при различных патологических состояниях. ГЛИ разнообразны и отражают различные стороны ответной реакции организма на различные патологические процессы: воспалительные и невоспалительные, аллергические, аутоиммунные, инфекционные. ГЛИ косвенно позволяют судить о преобладании ответа с про- или противовоспалительными цитокинами [239].

В зарубежной литературе последнее время большое внимание уделяется нейтрофил-лимфоцитарному отношению (NLR) в качестве диагностического и прогностического маркера, который выигрывает за счет своей простоты и низкой стоимости.

В исследованиях была показана диагностическая значимость этого показателя для дифференциации больных с бактериемией от пациентов с отрицательной культурой крови с cut off > 10 , AUC от 0.73 до 0.77, Se от 77.2% до 85% и Sp от 51% до 63%. [152; 169]. При этом NLR лучше предсказывает бактериемию, чем уровень СРБ, количество лейкоцитов и нейтрофилов [152]. Также NLR является независимым фактором послеоперационных осложнений у пациентов после плановой обширной колоректальной операции [175].

Высокое значение NLR является независимым фактором риска госпитальной летальности у пациентов в критическом состоянии, с внебольничной пневмонией, сепсисом и острой сердечной недостаточностью [167; 168; 184; 219; 226]. При этом прогностическая способность NLR была выше, чем у СРБ, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и составила площадь под ROC-кривой 0.701 [219].

В российской литературе встречаются следующие ГЛИ: индекс ядерного сдвига, лейкоцитарный индекс интоксикации, лимфоцитарный индекс, гематологический показатель интоксикации, показатель тяжести интоксикации, индекс резистентности организма, индекс реактивного ответа нейтрофилов, индекс сдвига лейкоцитов крови, индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ, лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс [38].

Клиническое значение данных индексов заключается в определении тяжести воспалительного процесса, а также возможности применения его как критерия, помогающего наряду с клиническими и лабораторными исследованиями, диагностировать прогрессирование процесса или развитие осложнений [5]. ГЛИ могут дать дополнительную информацию о наличии «скрытой» («эндогенной») интоксикации при отсутствии клинически значимых изменений в общем анализе крови, расширить возможности лечения и прогнозирования исхода заболеваний [22].

Лимфоцитарный индекс представляет собой отношение лимфоцитов к нейтрофилам (миелоциты, метамиелоциты, юные, палочкоядерные, сегментоядерные), отражает взаимоотношение гуморального и клеточного звена иммунной системы. – Именно этот индекс, как универсальный показатель, по мнению Л.Х. Гаркави с соавторами (1990), характеризует тип реакции адаптации на любое внешнее вмешательство в организм. Использовался для прогнозирования исхода перитонита (В.А. Сиплиной, 2009).

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) – представляет собой соотношение уровня клеток, повышающихся при воспалительных и гнойных процессах (нейтрофильные лейкоциты — миелоциты, метамиелоциты, юные, палочкоядерные, сегментоядерные) к клеткам, количество которых при этих

процессах может снижаться (лимфоциты, моноциты, эозинофилы). Вычисляется по формуле Я.Я. Кальф-Калифа. ЛИИ остается наиболее воспроизводимым индексом в различных клинических исследованиях. Достоверно доказана информативность ЛИИ у больных с опухолями различных локализаций, воспалительными и гнойными заболеваниями легких, органов брюшной полости, мягких тканей для определения прогноза их развития и тяжести течения [23; 24; 26].

1.4. Многофункциональная роль эозинофилов как клеток участвующих в иммунном ответе в норме и при патологии

Эозинофилы (эозинофильные лейкоциты, эозинофильные гранулоциты, оксифильные лейкоциты, ацидофильные лейкоциты) представляют собой особый класс гранулоцитов, отличающихся своим происхождением, строением, спектром ферментов, кинетикой и своеобразной ролью в адаптационных реакциях, осуществляющие внеклеточное уничтожение.

Эозинофил как отдельный клеточный элемент описан впервые Paul Ehrlich в 1879 г. Именно он применил кислый краситель эозин для гистологической окраски крови и тканей.

Эозинофилы в нормальном мазке крови составляют от 1 до 5% лейкоцитов. До сих пор в литературе не имеется данных о четких границах нормального значения абсолютного количества эозинофилов в периферической крови и колеблется от 50 до 400 кл/мкл [4; 21; 25; 42; 115]. Абсолютное КЭ в периферической крови у здоровых людей варьирует в течение суток, причем максимум приходится на ночные часы, а минимум – на утренние, их колебания обратно пропорциональны изменениям уровня циркулирующих кортикостероидов [149].

По параметрам плотности и функциональной активности эозинофилы в крови и тканях подразделяются на три последовательно формирующиеся

субпопуляции: неактивированные эозинофилы нормальной плотности; активированные нормальной плотности эозинофилы; активированные низкой плотности эозинофилы, что является следствием фенотипических изменений зрелых эозинофилов, возникающих под влиянием цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-3, ИЛ-5, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор адгезии (КСФ-ГМ)). [120; 235].

Зрелый эозинофил имеет диаметр 10 – 12 мкм в мазке крови (9 – 11 мкм в капле свежей крови), ядро, сегментированное на 2 дольки, соединенные тонкой перемычкой и два типа гранул в цитоплазме [115; 237]. Гранулы зрелых эозинофилов представляют собой окруженные мембранами клеточные органеллы оранжево-красного цвета с «кристалловидной» сердцевиной [164].

В периферических слоях цитоплазмы расположены азурофильные и эозинофильные гранулы, богатых белками и ферментами. Азурофильные гранулы более крупные (~ 1.0 – 1.5 мкм), окрашиваются в фиолетово-красный цвет, являются первичными лизосомами и содержат ряд гидролитических ферментов.

Более многочисленные вторичные специфические эозинофильные гранулы светлее и мельче азурофильных, их доля составляет ~ 80 – 90% всех гранул с наибольшим размером ~ 0.6 – 1.0 мкм, в центре гранул расположен кристаллоид, который содержит несколько белков и лизосомных ферментов, обладающих бактериостатическими и бактерицидными свойствами [205].

Главный основной белок — занимает центральное место в ядрах больших гранул, составляет 30% от общего числа гранулярных протеинов. Он содержится в эозинофилах различной плотности, но, главным образом, нормальной и средней.

Этот белок обладает свойством вызывать высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов. Он обладает сродством к анилиновым красителям, способен нейтрализовать гепарин, повреждать личинки ряда паразитов и некоторые клетки организма, т. е. обладает свойством цитотоксичности [144]. Кроме того, установлено деструктивное влияние главного основного белка на эпителий почек, слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, респираторного тракта, что сопровождается десквамацией последнего, и

способность содействовать сокращению гладких мышц бронхов в ответ на ацетилхолин.

Эозинофильный катионный белок — содержится в матриксе больших гранул, обладает выраженной бактерицидной и протеолитической активностью. Он токсичен для гельминтов, влияет на коагуляцию и фибринолиз, а также является мощным нейротоксином [68; 144; 242]. В эксперименте показано участие катионных белков эозинофилов в воспалительных реакциях, влияние на плазменный гемостаз через калликреин-кининовую систему и XII фактор свертывания, повреждающее действие на эндотелий. Предполагают, что от этих белков зависит повреждение эндокарда при длительных гиперэозинофилиях.

Эозинофильный нейротоксин — обладает аналогичными свойствами [144; 191].

Эозинофильная пероксидаза - содержится в матриксе больших гранул, токсична для опухолевых клеток, бактерий, гельминтов и простейших. В присутствии перекиси водорода и галогенидов пероксидаза эозинофилов *in vitro* стимулирует секреторную активность тучных клеток, вызывая их дегрануляцию и высвобождение гистамина. Она катализирует окисление различных веществ до перекиси водорода и способствует уничтожению микроорганизмов [144]. Следовательно, она может способствовать развитию воспаления. Тропна к клеткам бронхолегочной системы [67].

Также большие гранулы содержат вещества, нейтрализующие гепарин, медиаторы воспаления и секретируют ферменты — 3-глюкуронидазу, рибонуклеазу, фосфолипазу D [237].

Фосфолипаза D нейтрализует фактор активации тромбоцитов, синтезируемый базофилами, уменьшает способность тромбоцитов к агрегации. Количество фосфолипазы D в эозинофилах человека в 10 раз больше, чем в нейтрофилах.

Малые гранулы содержат ферменты арилсульфатазу B и кислую фосфатазу, также обнаруживаемые в азурофильных гранулах нейтрофилов [237].

Арилсульфатаза В, содержащаяся главным образом в мелких гранулах эозинофилов, инактивирует вещества, способствующие развитию аллергической реакции немедленного типа. Уровень этого фермента в эозинофилах в 15 раз выше, чем в нейтрофилах.

Лизофосфолипаза В (кристаллы Шарко–Лейдена - вытянутые шестиугольные кристаллы) – фермент мембран эозинофилов, впервые найденные при лейкозе, а затем обнаруженные в мокроте больных бронхиальной астмой. Не играет важной роли в патогенезе болезней и не имеет диагностической ценности, подавляет повреждающее действие некоторых лизофосфолипидов на ткани.

Эозинофилы содержат также намного большее количество других ферментов: липофосфорилазы, пероксидазы, глюкуронидазы и кислой глицерофосфатазы по сравнению с нейтрофилами.

Наличие в гранулах перечисленных белков и ферментов способствует тому, что эозинофилы становятся центральным повреждающим фактором при накоплении их в тканях, активируя мембраны эффекторных клеток, способствуя дегрануляции, возникновению и поддержанию воспалительного процесса [153; 177].

За последние годы на мембране эозинофилов человека были обнаружены многочисленные поверхностные рецепторы и белки, которые в соответствии с участками связывания, могут быть разделены на рецепторы для иммуноглобулинов, липидных медиаторов, компонентов комплемента, цитокинов, молекул адгезии, фармакологически активных веществ (эстрадиол, гистамин, кортикостероиды) [235].

Эозинофилы содержат много антигенов, обнаруженных также на других лейкоцитах, например, HLA I класса и общелейкоцитарный антиген CD45. Хотя специфические для эозинофилов эпитопы еще не идентифицированы, эозинофилы отличаются от остальных лейкоцитов отсутствием отдельных антигенных детерминант. Нативные эозинофилы не экспрессируют CD16, что обычно используется для дифференцировки эозинофилов от нейтрофилов [207].

Рецептор для иммуноглобулин (Ig)E на эозинофилах имеет сходство, но не идентичен CD23 низкоаффинным рецепторам на лимфоцитах [237]. Этот рецептор обладает относительно слабым аффинитетом. Вместе с тем экспрессия этих рецепторов возрастает параллельно увеличению уровня IgE в крови. [13].

Эозинофилы человека и животных способны связывать мономерный и секреторный IgA, что было также подтверждено при использовании иммунофлюоресцентного анализа на эозинофилах крови здоровых и больных аллергией. Эозинофилы крови здоровых не экспрессируют рецепторы для IgM.

Кроме иммуноглобулиновых рецепторов на поверхности эозинофилов выявляется большое число молекул адгезии. К ним относятся интегрин (CD29, CDw49), p2-интегрины CD11a, CD11b (CR3), CD11c и их общая (3-цепь (CD18), интерклеточная молекула адгезии - ICAM-1 (CD 54), CD16, CD31, CD32, CD58, селектины, HLA-DR, CD4, CD69 и рецептор для IL-2 [235]. Некоторые из этих антигенов экспрессированы только на активированных эозинофилах.

На эозинофилах человека также были обнаружены рецепторы для компонентов комплемента Clq, C3a, C3b/C4b (CR1), iC3b (CR3), C3d и C5a [205; 237]. Однако эозинофилы содержат значительно меньшее число этих рецепторов, чем нейтрофилы. Количество рецепторов для комплемента на эозинофилах увеличивается в период их участия в иммунновоспалительных реакциях, при этом параллельно возрастает их токсическое действие на патологические чужеродные клетки.

Эозинофилы человека экспрессируют несколько паттерн-распознающих рецепторов (PRR), такие как TLR1-5, TLR7, TLR9, NOD1, NOD2, Dectin-1 и RAGE. Стимуляция PRR эозинофилов индуцирует выживание, окислительный взрыв, активацию систем и высвобождение цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-6, TNF α и КСФ-ГМ адгезии), хемокины (ИЛ-8 и связанный с ростом онкоген- α) и цитотоксические гранулярные белки (эозинофильный катионный белок, эозинофильный нейротоксин, эозинофильную пероксидазу и главный основной белок) [143; 146].

Эозинофилы экспрессируют большое число рецепторов для липидных медиаторов: простагландина (PG)E, лимфотоксин $\beta 4$ и фактор активации тромбоцитов (PAF). PAF является одним из наиболее значимых стимулов для эозинофилов, индуцирующим не только хемокинез и хемотаксис клеток, но также их дегрануляцию, продукцию кислородных радикалов и синтез таких липидных медиаторов как лейкотриен C₄, тромбоксан A₂, PGD₂ [145].

На эозинофилах выявлены сайты связывания для некоторых цитокинов: КСФ-ГМ, ИЛ-3 и ИЛ-5 [235]. Интересно, что эти рецепторы на эозинофилах взаимно ингибировали друг друга за счет перекрестного реагирования, однако для аналогичных рецепторов на нейтрофилах такой закономерности выявлено не было.

Эозинофилы имеют рецепторы к гистамину, которые обнаруживаются практически на всех клетках. На 20-30% клеток выявляются рецепторы к Fc-фрагменту IgE, реже - IgG [15].

Существенной особенностью эозинофилов является наличие на этих клетках рецепторов к кортикостероидным гормонам. Работами многих исследователей [64; 179] была выявлена различная степень выраженности экспрессии этих рецепторов. Особенно демонстративно это выявлялось при изучении эозинофилов крови больных, страдавших гиперэозинофильным синдромом. Он может наблюдаться при глистной инвазии, при атопии, быть "предвестником" развития различных, в том числе злокачественных заболеваний. Уменьшение или исчезновение гиперэозинофилии под влиянием кортикостероидной терапии является свидетельством выраженной активности глюкокортикоидных рецепторов эозинофилов. При подобных ситуациях эозинопенический эффект при применении кортикостероидных гормонов объясняется ингибированием миграции эозинофилов, а также угнетением эозинофилопоэза. [66].

Впервые в филогенезе эозинофилы обнаруживаются у высших позвоночных. У человека они появляются на 8-й неделе внутриутробного развития одновременно с формированием лимфоцитарной системы. Эозинофилы ведут свое происхождение от общей клетки – предшественницы миелопоэза [235]. На

ранних этапах дифференцировки эозинофильный росток обособляется от других ростков и представлен пулом пролиферирующих и созревающих клеток — от эозинофильного миелобласта до миелоцита, а также пулом созревающих клеток, начиная от метамиелоцита [237]. Продолжительность развития первого составляет 5,5 дня, второго — 2,5 дня. В эозинофилопоэзе особое значение имеют эозинофилопоэтины, вырабатываемые лимфоцитами селезенки.

Эозинофилы — лейкоциты, которые подвергаются дифференцировке в костном мозге под влиянием специфических стимулов: КСФ-ГМ, ИЛ-1, ИЛ-3 и ИЛ-5 [33; 48; 62; 134]. Среди трех ростовых факторов наиболее мощным является ИЛ-5, который, кроме стимуляции костного мозга, увеличивает продолжительность жизни эозинофилов [78; 145; 149]. ИЛ-1 и ИЛ-3 действуют синергично, способствуя повышению количества эозинофильных колониобразующих клеток [144]. Затем включается ИЛ-5, способствуя дифференцировке зрелого эозинофила из его предшественника [39; 143].

Покинув костный мозг, где они образуются и созревают в течение 3–4 дней, эозинофилы несколько часов циркулируют в крови (период их полужизни составляет 6–12 ч). Основная роль эозинофилов — защита организма от внешних воздействий — определила главное место их расположения — в покровных тканях, где они окончательно созревают и выполняют свои функции [9; 143]. Таким образом, они покидают кровяное русло с помощью активного амебоидного движения и уходят в периваскулярные ткани, главным образом в легкие, желудочно-кишечный тракт, кожу, нижние отделы мочевых путей, матку. Единственный орган, в котором обнаруживаются жизнеспособные эозинофилы, мигрирующие на поверхность, — тонкий кишечник [237].

Продолжительность жизни эозинофила — 10-12 дней.

При острых воспалительных процессах значительное количество эозинофилов выходит из циркуляции и накапливается по периферии очага воспаления. Содержание эозинофилов в тканях человека приблизительно в 100 раз превышает таковое в кровотоке [235; 237].

При эозинофилиях кинетика эозинофилов значительно изменяется. На ранних стадиях созревания укорачиваются клеточные циклы, увеличивается митотический индекс, время генерации сокращается в 3 раза, эозинофилы появляются в периферической крови в 2 раза быстрее. Из циркуляции эозинофилы исчезают в течение 3 ч, а затем вновь возвращаются в кровоток из тканей. Длительность рециркуляции является одной из причин эозинофилии (повышения содержания эозинофилов в крови) [237].

Наряду со способностью к экстравазации (проникновению за пределы стенок кровеносных сосудов) существует способность эозинофилов и к хемотаксису (преимущественному движению в направлении очага воспаления или повреждения ткани).

Миграция и активация эозинофилов происходят под влиянием хемотаксических факторов различного происхождения. При появлении данных веществ в кровотоке эозинофилы начинают двигаться в их направлении. Если имеется такая необходимость, то эозинофилы могут передвигаться против тока крови, т. е. ретроградно.

В последние годы открыты два фактора, хемотаксичные для эозинофилов: фактор хемотаксиса эозинофилов-анафилаксии, выделяемый тучными или базофильными клетками, и фактор хемотаксиса эозинофилов-комплемента, который является фрагментом комплемента (C3a, C5a и C567) [235]. Таким образом, существует возможность накопления эозинофилов в тех местах, где активируются тучные клетки (при реакциях IgE или цитотфильных реакциях IgG) или где происходят реакции, зависящие от комплемента по классическому или альтернативному пути.

Эозинофилы обладают положительным хемотаксисом к ряду веществ, в частности, к гистамину (выделяется тучными клетками при воспалении и аллергических реакциях), к лимфокинам (выделяется Т-лимфоцитами), и к иммунным комплексам (антиген-антитело).

В рекрутировании эозинофилов принимают участие как общие механизмы (для всех типов клеток), так и механизмы, специфические для эозинофилов:

1. Эмиграция эозинофилов из кровотока начинается с этапа его контакта с эндотелием, что успешнее проходит в капиллярах в связи с их маленьким просветом.

2. По соседству с участком воспаления рецепторы для L-селектина на неактивированных эозинофилах взаимодействуют с активированными местно эндотелиальными клетками капилляров, вероятно, через E-селектин. В результате этого контакта и под воздействием тока крови происходит процесс перекачивания или скольжения эозинофила по поверхности эндотелиальной клетки. Этот процесс получил название "роллинга". В результате него происходит замедление тока крови и активация клеток под влиянием медиаторов, содержащихся местно.

3. Клеточные факторы, диффундирующие из зоны воспаления через эндотелиальный барьер, такие, как цитокины и липидные медиаторы, продуцируемые периваскулярными лимфоцитами и макрофагами, а также эндотелиальными клетками, могут теперь активировать эозинофилы, что приводит к повышению аффинитета и экспрессии молекул адгезии на поверхности эозинофилов.

4. Хемоаттрактанты (ИЛ-2, ИЛ-5, RANTES, PAF), диффундирующие из зоны воспаления, могут индуцировать миграционный ответ эозинофилов, а впоследствии инициируют трансэндотелиальную миграцию (диапедез), в течение которого лейкоциты эмигрируют между эндотелиальными клетками. Для облегчения процесса трансмиграции адгезия эозинофила к эндотелиальной клетке должна быть ослаблена, что достигается в результате угнетения экспрессии рецепторов или их шеддинга (сбрасывания).

5. Трансмигрировавшие эозинофилы движутся под влиянием хемотаксического градиента в зону воспаления. На этом этапе прямой миграции клеток может способствовать не только повышенная концентрация хемотаксических факторов, но также взаимодействие интегринов на поверхности эозинофилов и внеклеточных белков тканевых клеток.

6. По мере приближения эозинофилов к очагу воспаления клетки испытывают влияние смеси высоких концентраций цитокинов, липидных

медиаторов, нейропептидов и т.д. Спектр и соотношение секретированных медиаторов определяет степень активации эозинофилов. Эффект большинства факторов является дозозависимым. В итоге, под воздействием высоких концентраций хемотаксических факторов происходит потеря клетками чувствительности и функциональной активности, т.е. их десенситизация.

7. Во время заключительной стадии продолжительная экспозиция тканей или трансмигрировавших эозинофилов в присутствии цитокинов, высвободившихся в течение воспалительной реакции, может повысить их жизнеспособность и восстановить утраченные провоспалительные свойства (ресенситизация), такие, как высвобождение гранулярных белков, липидных медиаторов, кислородных радикалов.

Если ранее приток в воспалительный очаг активированных эозинофилов рассматривался в качестве пассивной реакции, то в настоящее время тканевая эозинофилия предстает активным феноменом, "ответственным" за некоторые патологические процессы и, в первую очередь, за аллергическое воспаление [114].

Эозинофилы - специализированная популяция лейкоцитов, осуществляющая внеклеточное уничтожение и способная поражать крупные паразитические организмы. Как и все остальные типы цитотоксических клеток эозинофилы поражают свои мишени, выделяя вблизи них содержимое внутриклеточных гранул и другие, не запасаемые в гранулах молекулы [138].

Функциональная нагрузка у эозинофилов особенно велика при развитии аллергических реакций. Под влиянием хемотаксических факторов, выделяемых Т-лимфоцитами с повышенной чувствительностью, эозинофилы мигрируют к месту иммунной реакции на самых первых ее этапах. В период миграции и инфильтрации (пропитывания тканей) происходят усиленное созревание эозинофилов, накопление в них ферментов и увеличение количества рецепторов для C_3 , а также IgE-содержащих комплексов. Реализация аллергической реакции, заключающаяся во взаимодействии IgE-антител с аллергеном на поверхности тучных клеток и приводящая к выходу субстанций анафилаксии и гистамина, вызывает ответ эозинофилов. Данный ответ состоит в выделении серии

инактивирующих ферментов, которые нейтрализуют гистамин, медленно реагирующие субстанции анафилаксии (состояние повышенной чувствительности организма к повторному введению того же аллергена), литический фактор тромбоцитов, гепарин, гистамин. Эозинофилы могут «пожирать» гранулы, выделяемые тучными клетками, препятствуя выходу из гранул гепарина и протеаз (ферментов). После всестороннего подавления аллергической реакции эозинофилы способствуют восстановлению тканевых тучных клеток, выполняя при этом восстановительную функцию [237].

Таким образом, из всего вышесказанного можно сделать вывод, что в эозинофилах синтезируется огромное количество химических веществ, принимающих непосредственное участие в развитии аллергической реакции. Причем все эти вещества активно выделяются из гранул эозинофила при попадании в организм аллергена любого происхождения, препятствуя развитию аллергической реакции.

Основная функция эозинофилов в противогельминтном (противоглистном) иммунитете состоит в цитотоксическом эффекте. Эта функция придает эозинофилам особое значение в защите организма. Активированный эозинофил, участвующий в реакции, имеет большое количество рецепторов для специфических IgE-антител. При контакте такого эозинофила с личинкой происходят его дегрануляция (выделение химических веществ из гранул) и отложение большого основного белка и пероксидаз (ферментов) на поверхности личинки. Цитотоксичность активированных эозинофилов по отношению к личинкам достигает 70–80%, в то время как у моноцитов и макрофагов она в 2–3 раза ниже. Гиперэозинофилия, наблюдаемая при миграции личинок, является основой противопаразитарной защиты при снижении функции Т-клеточного иммунитета и стимуляции синтеза IgE.

По свойствам эозинофилы сходны с нейтрофилами, но обладают меньшей фагоцитарной активностью (микрофаги) и способны поглощать лишь относительно мелкие чужеродные частицы или клетки [205].

При патологических состояниях весьма своеобразно проявляются специфические функции эозинофилов, заключающиеся в нейтрализации метаболитов и активации процессов фиброобразования (образования фиброзной ткани в месте дефекта).

Считается, что в норме эозинофилы угнетают воспаление. При острых воспалительных процессах значительное КЭ выходит из циркуляции и накапливается по периферии очага воспаления. Их роль заключается в предупреждении проникновения антигена в сосудистое русло, а именно в генерализации иммунного ответа. Область реакции эозинофилы отграничивают с помощью нейтрализации продуктов обмена веществ (метаболитов), участвующих в уничтожении антигена. Этот процесс осуществляется вместе с IgE-антителами, базофилами, тучными клетками, макрофагами, лимфоцитами и комплементом.

Эозинофилы разрушают гистамин с помощью фермента гистаминазы, фагоцитируют гистаминсодержащие гранулы тучных клеток, адсорбируют гистамин на плазмолемме, связывая его с помощью рецепторов, и, наконец, вырабатывают фактор, тормозящий дегрануляцию и освобождение гистамина из тучных клеток.

Эозинофилы участвуют в реакциях воспаления, находясь в постоянном взаимодействии с другими клетками. В последние годы были установлены сложные механизмы этого взаимодействия. Нейтрофилы и макрофаги могут быть вовлечены в воспалительную реакцию эозинофильного типа через высвобождение эйкозаноидов, кислородных радикалов и цитокинов. С другой стороны, нейтрофилы и макрофаги, продуцируя многочисленные медиаторы, способны сами модулировать функцию эозинофилов.

Лимфоциты являются источником двух хемоаттрактантов для эозинофилов: LCF и ИЛ-2. Кроме того, цитокины, продуцируемые Т-хелперами-2-лимфоцитами (ИЛ-3, ИЛ-5, КСФ-ГМ), участвуют в эозинофилопоэзе, активации эозинофилов и т.д. Некоторые цитокины, продуцируемые лимфоцитами, могут способствовать дополнительному привлечению в очаг воспаления лимфоцитов и эозинофилов. Например, ИЛ-4, продуцируемый Т-хелперами-2 клетками, способствует

повышению экспрессии VCAM-1 на эндотелиальных клетках, что в будущем облегчает привлечение и активацию эозинофилов и лимфоцитов [212].

Эозинофилы, так же как нейтрофилы, моноциты и лимфоциты, изначально или вследствие активации экспрессируют молекулы адгезии, которые соответствуют аналогичным молекулам на поверхности эндотелиальных клеток [47].

Два важнейших хемоаттрактанта для эозинофилов, PAF и RANTES, продуцируются тромбоцитами и могут участвовать в тромбоцит-зависимой миграции эозинофилов. Более того, доказательства важной роли тромбоцитов в аллергическом воспалении основаны на данных о повышенном содержании медиаторов тромбоцитов (PF-4, α -TG) у астматиков, которое коррелирует с повышенным уровнем эозинофильных продуктов. С другой стороны, такие медиаторы эозинофилов, как главный основной белок и эозинофильная пероксидаза, способны активировать тромбоциты.

Оценка динамики изменения количества эозинофилов в течение воспалительного процесса имеет прогностическое значение. ЭП (снижение количества эозинофилов в крови менее 1%) часто наблюдается в начале воспаления. Эозинофилия (рост числа эозинофилов $>5\%$) соответствует началу выздоровления. Однако ряд инфекционных и других заболеваний с высоким уровнем IgE характеризуются эозинофилией после окончания воспалительного процесса, что указывает на незаконченность иммунной реакции с ее аллергическим компонентом. В то же время снижение числа эозинофилов в активной фазе заболевания зачастую свидетельствует о тяжести процесса и является неблагоприятным признаком. В целом изменение количества эозинофилов в периферической крови является результатом дисбаланса процессов продукции клеток в костном мозге, их миграции и распада в тканях.

Уникальное свойство эозинофилов выделять цитотоксические факторы, повреждающие липидные мембраны, наличие катионных белков с нейротоксичными свойствами, генерация активных метаболитов кислорода

делают эти клетки центральным повреждающим фактором при накоплении в тканях [43].

В клинической практике встречаются болезни и состояния, при которых содержание эозинофилов в периферической крови и тканях увеличивается (эозинофилия).

Уровень от 500 до 1500 (5-6%) эозинофилов/мкл рассматривается как легкая эозинофилия, а свыше 1500 клеток/мкл (более 15-20%) – как гиперэозинофилия: умеренная (1500–5000 клеток/мкл) и выраженная (более 5000 клеток/мкл). [10; 37].

Эозинофилия свидетельствует о возможной паразитарной инфекции или аллергическом заболевании. Большинство исследователей сходятся во мнении об ее повреждающем действии и, особенно, гиперэозинофилии [69; 192]. Показано, что повреждающее действие присуще, главным образом, эозинофилам с низкой плотностью, поскольку их активация происходит в гораздо большей степени. [70; 178].

1.5. Эозинопения как маркер природы системной воспалительной реакции, тяжести и прогноза у пациентов в критическом состоянии

До сих пор в литературе не имеется данных о четких границах нормального значения абсолютного количества эозинофилов в периферической крови и колеблется от 50 до 400 кл/мкл [4; 21; 25; 42; 115].

Эозинопения – это снижение или полное отсутствие эозинофилов в периферической крови.

Заметное снижение числа циркулирующих эозинофильных лейкоцитов при острой инфекции было впервые описано в 1893 году Zappert [240] и использовалось в качестве полезного диагностического маркера [209].

После наблюдений говорящих, что ЭП является частью нормальной реакции на стресс [87] и может быть опосредовано эндокринными механизми [125], предполагалось, что ЭП при острой инфекции является вторичным ответом только на «стресс», вызванный инфекцией [119], но в последующем появилось исследование показывающее отсутствие зависимости ЭП при острой инфекции от стимуляции надпочечников [55].

Снижение КЭ у лиц с признаками ССВР неинфекционного генеза по сравнению со здоровыми людьми можно объяснить вторичным ответом на общую стрессовую реакцию организма [87], посредством привлечения эозинофилов кортикостероидами в поврежденные ткани [125], поскольку на мембране эозинофилов были обнаружены рецепторы к кортикостероидным гормонам [13; 179]. Также имеются исследования, где указано влияние кортикостероидных гормонов на эозинофилы с последующим снижением КЭ в периферической крови и объясняется этот механизм ингибцией миграции эозинофилов, задержки эозинофилов в костном мозге, а также угнетением эозинофилопоэза [65; 66; 99].

В исследованиях Bass объясняется механизм ЭП как процесса миграции эозинофилов в источник воспаления, происходящего под влиянием хемотаксических факторов различного происхождения и приводящего к накоплению эозинофилов в инфицированном участке ткани, где они

осуществляют антимикробную защиту организма, при этом они накапливаются по периферии инфекционного очага и предотвращают генерализацию процесса [58; 99].

Основными хемотаксическими веществами являются C5a и фрагменты фибрина, которые были обнаружены в циркуляции во время острых воспалительных состояний [58; 99]. Изучив динамику эозинофилов при острой инфекции Bass показал, что количество эозинофилов часто снижается при остром воспалении и возвращается к нормальному после выздоровления [57].

ЭП наблюдается при инфекционных и гнойно-воспалительных процессах в организме, а именно при реакции на различные стрессы, воздействия гормонов надпочечников и АКТГ, физическом перенапряжении, в первые сутки развития инфаркта миокарда, хирургических вмешательствах, ожогах, травмах, сепсисе, остром аппендиците, отдельных инфекционных заболеваниях (дизентерия, брюшной тиф), начальной фазе воспалительного процесса, тяжелых гнойных инфекциях, шоке, интоксикации различными химическими соединениями, тяжелыми металлами [127; 129; 139; 140; 150; 161; 162; 204; 236; 238].

Сочетание ЭП с лейкоцитозом, нейтрофилезом и палочкоядерным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, является важным лабораторным признаком активного воспаления и показателем адекватного процесса костномозгового кроветворения на фоне воспалительного процесса в организме.

ЭП часто наблюдается в начале воспаления. Эозинофилия соответствует началу выздоровления. В то же время снижение числа эозинофилов в активной фазе заболевания, в послеоперационном периоде зачастую свидетельствует о тяжести процесса и является неблагоприятным признаком [16]. Увеличение количества эозинофилов у больных с лихорадкой требует поиска неинфекционной причины гипертермии [149].

Проведен ряд клинических исследований, в которых показана связь ЭП с инфекцией.

Исследование Gil показало, что воспалительный синдром, проявляющийся лейкоцитозом и ЭП, тесно связаны с бактериальными инфекционными

заболеваниями, при этом ROC-анализ показал высокий уровень достоверности КЭ [116]. Raz и коллеги показали, что ЭП является одним из независимых факторов риска, связанной с бактериемией. [225].

ЭП как маркер дифференцировки ССВР инфекционного и неинфекционного генеза используется не так давно, первая идея использовать КЭ в качестве диагностического показателя, уточняющего природу СВР, принадлежит К. Abidi и его коллегам [98], которые показали, что ЭП может быть использована в качестве диагностического критерия сепсиса. Данное исследование побудило клиницистов к его продолжению и в некоторых исследованиях получены разные диагностические пороги – так называемые «точки разделения» [90; 101; 113; 126]. Несколько исследований проанализировали КЭ в качестве прогностического маркера летального исхода. Так, авторы получили, что ЭП является независимым фактором госпитальной летальности у пациентов ОРИТ в критическом состоянии, с обострением хронической обструктивной болезни легких, перитонитом, бактериемией [45; 96; 97; 100; 102; 194]. Некоторые специалисты ставят под сомнение способность различать инфекционный процесс по КЭ [103; 112; 163; 183; 190; 211; 229]. Поэтому данная проблема остается до конца неизученной и открытой для обсуждения и проведения дальнейших исследований.

Таким образом, в литературе отсутствуют данные по сравнению степени развития ЭП у пациентов в критическом состоянии 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.

Все вышеперечисленные исследования побудили нас провести собственный анализ и установить является ли ЭП диагностическим и прогностическим маркером у пациентов ОРИТ. При этом, на поверхности лежит большое количество преимуществ измерения абсолютного КЭ по сравнению с такими биомаркерами системного воспаления как ПКТ и СРБ.

Во-первых, 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 больного и использования дополнительного расходного материала для лаборатории, что экономически выгодно.

Во-вторых, несмотря на то, что исследование абсолютного КЭ не исключает измерения других показателей, входящих в развёрнутый клинический анализ крови, стоимость данного анализа ниже, чем измерение СРБ или ПКТ. Так, по состоянию на 1.09.2015 года в уральском регионе РФ средняя рыночная стоимость на 100 лабораторных измерений без учета трудозатрат составляет: общего клинического анализа крови – 18.700 (13.000 – 25.000) руб., СРБ – 31.300 (25.000 – 48.000) руб., ПКТ – 188.000 (160.000 – 220.000) руб. Отсюда видно, что стоимость ОАК дешевле в 1.7 раза по сравнению с измерением СРБ и в 10 раз по сравнению с ПКТ.

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

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

Резюме

Таким образом, заболеваемость сепсисом возросла за последние десятилетия. Сепсис является как важным клиническим и экономическим бременем для систем здравоохранения и одной из главных проблем общественного здравоохранения в мире.

Используемые интегральные шкалы с целью оценки тяжести состояния и прогноза являются достаточно громоздкими и сложными для ежедневного использования, имеют плохую индивидуальную прогностическую способность исхода.

Такие биомаркеры системного воспаления, как СРБ и ПКТ показали хорошую способность в диагностике сепсиса, но они не используются повсеместно, из-за дороговизны и требуют специального оборудования.

Подводя итоги, определение абсолютного количества эозинофилов может быть использовано как диагностический и прогностический маркер, как показатель оценки степени тяжести пациентов в критическом состоянии, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии для дифференциальной диагностики синдрома системной воспалительной реакции неинфекционного генеза и сепсиса, а также для оценки эффективности интенсивной терапии сепсиса, что позволяет обеспечить раннюю диагностику сепсиса и способствовать своевременному началу целенаправленной терапии и снижению смертности. Использование в качестве биомаркера сепсиса КЭ позволяет повысить достоверность постановки диагноза сепсис, дифференцировать больных с синдромом системной воспалительной реакции неинфекционного генеза от больных сепсисом, определить тяжесть больных сепсисом и возможность развития летального исхода у больных сепсисом, оценить эффективность интенсивной терапии сепсиса. При этом определение абсолютного количества эозинофилов общедоступно для клиник любого уровня, так как рутинное исследование клинического анализа крови включает измерение эозинофилов и не требует дополнительного взятия крови у больного и

использования дополнительного расходного материала для лаборатории, что экономически выгодно.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика структуры больных

Научно-исследовательская работа (номер государственной регистрации ВНИЦ № 01201275448) выполнена по инициативному плану ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России на клинических базах кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебно-профилактического факультета: ОРИТ Медицинского объединения «Новая больница» г. Екатеринбурга (центр № 1), отделений анестезиологии и реанимации №1 и №5 МАУ «Городская клиническая больница № 40» г. Екатеринбурга (центр № 2). Набор материала проводился в период с 2011 по 2014 год.

Дизайн исследования – ретроспективно\проспективное, сравнительное, контролируемое. Набор материала в Центре №2 носил исключительно проспективный характер.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Возраст старше 18 лет;
2. Наличие синдрома системной воспалительной реакции (СВР) [49];
3. Установленный инициирующий фактор СВР.

Критерии исключения:

1. Возраст моложе 18 лет;
2. Длительность пребывания в ОРИТ менее 24 часов;
3. Наличие сопутствующих заболеваний с аллергическим компонентом;
4. Приём глюкокортикостероидов.

Всего в разработку было включено 277 пациентов, которые при поступлении соответствовали критериям включения/исключения. В течение 1-х суток 13 больных были исключены в связи с летальным исходом в первые 24 часа: внебольничная пневмония – 1, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – 3, острый инфаркт миокарда (ОИМ) – 6, хирургическая патология – 1,

и еще 2 пациента - в связи с переводом в хирургическое отделение в первые 24 часа. Таким образом, клиническое исследование проведено у 264 пациентов, средний возраст которых составил 57 (40;73) лет, Me (Q₂₅; Q₇₅). Пациенты мужского пола составили 50.8%.

В блок терапевтического профиля было включено 143 пациента, госпитализированных в ОРИТ МО «Новая больница» г. Екатеринбурга с формированием следующих групп: контрольной (50 здоровых людей) и исследуемых, сформированных в группы в зависимости от генеза СВР: группа пациентов с сепсисом (больные с внебольничной пневмонией, осложнённой сепсисом) и группы пациентов с признаками СВР неинфекционного генеза (больные с ОНМК и ОИМ). Каждую из исследуемых групп в зависимости от исхода разделяли на подгруппы выживших и умерших. И в зависимости от степени тяжести проявлений системного воспаления группа септических больных делилась на подгруппы пациентов: с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком [199]. Распределение пациентов на группы и подгруппы представлено на рисунке 1.

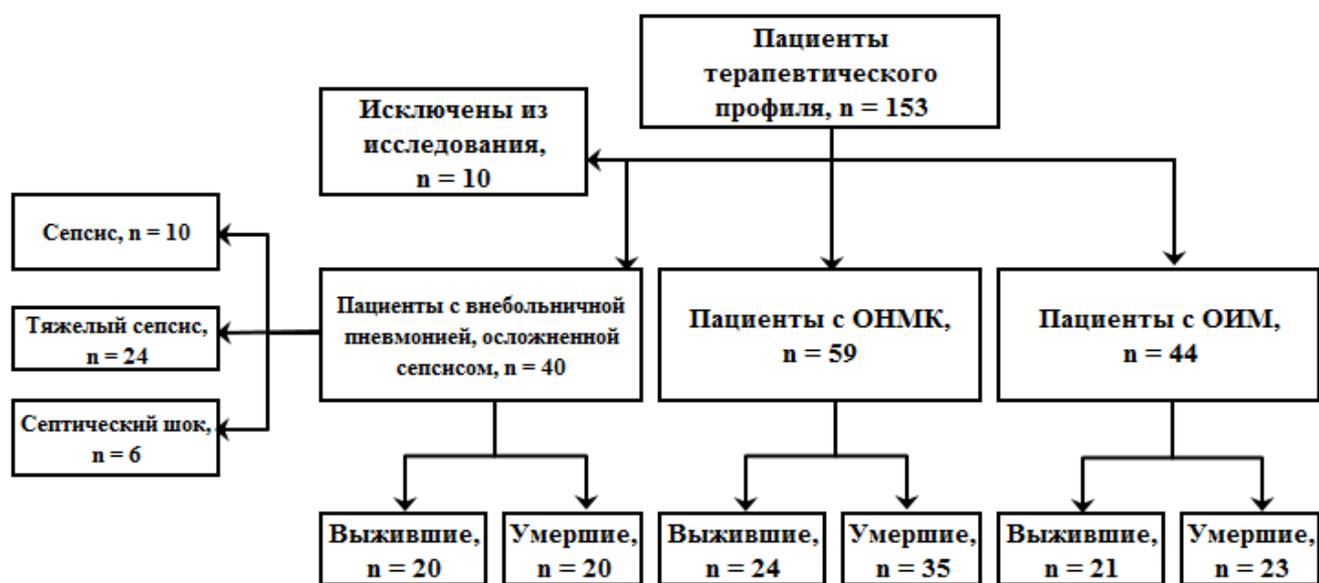


Рис. 1. Распределение пациентов терапевтического профиля на группы и подгруппы

Диагноз внебольничной пневмонии устанавливали на основании клинико-лабораторных, рентгенологических и микробиологических исследований согласно практическим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике внебольничной пневмонии у взрослых Российского респираторного общества и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, 2010 [6].

Диагноз ОНМК формулировали по клиническим данным и результатам магнитно-резонансной томографии согласно методическим рекомендациям по принципам диагностики и лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Научно-исследовательского института неврологии РАМН, 2010. [27] и рекомендациям по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками Исполнительного комитета Европейской инсультной организации, 2003 [111].

Диагностику ОИМ осуществляли по сочетанию клинических данных, результатов лабораторных (маркёры ОИМ – Troponin T, КФК, МВ-КФК) и инструментальных исследований (ЭКГ, эхокардиографии, коронароангиографии) согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ, 2007 [14].

В блок хирургического профиля включено 60 пациентов, госпитализированных в ОАР№1 МАУ «ГКБ№40» г. Екатеринбурга с формированием следующих групп: контрольной (50 здоровых людей) и исследуемых, сформированных в группы в зависимости от генеза СВР: группа пациентов с хирургической патологией, осложненной сепсисом и группу пациентов с послеоперационным синдромом и признаками СВР неинфекционного генеза. Группу пациентов с сепсисом в зависимости от исхода разделяли на подгруппы выживших и умерших. И в зависимости от степени тяжести проявлений системного воспаления группа септических больных делилась на подгруппы пациентов: с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком [199]. Распределение пациентов на группы представлено на рисунке 2.



Рис. 2. Распределение пациентов хирургического профиля на группы.

Диагностику хирургической инфекции осуществляли согласно Российским национальным рекомендациям РАСХИ по абдоминальной хирургической инфекции, 2011, хирургической инфекции кожи и мягких тканей, 2009 и хирургическим инфекциям, 2006 [1; 40; 41].

Ведущими нозологическими формами, приведшими к развитию сепсиса, в 75% случаев были интраабдоминальные инфекции, в остальных инфекции кожи и мягких тканей. Среди интраабдоминальных инфекций, доминировал осложнения рака толстой кишки, в виде острой кишечной непроходимости, перфорации кишки с развитием перитонита (17.5%), на 2-ом – инфицированный панкреонекроз (15%), на 3-ем – флегмонозный калькулезный холецистит и гнойно-некротический метроэндометрит (по 7.5%) (табл. 1).

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

Для реализации декларированной цели и задач исследования осуществляли оценку общей тяжести состояния по шкалам APACHE-II [54] и SAPS III [196];

тяжести органной дисфункции по шкале SOFA [224] и тяжести сопутствующей патологии по Charlson Comorbidity Index Score [44].

Таблица 1. Распределение пациентов с тяжелым сепсисом по нозологическим формам согласно МКБ-10 [20].

МКБ-10	n	%
Перфоративный аппендицит, перитонит	1	2,5
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненная перфорацией, перитонитом	2	5,0
Инфицированный панкреонекроз, перитонит	6	15,0
Абсцесс брюшной полости, перитонит	2	5,0
Флегмонозный калькулезный холецистит	3	7,5
Дивертикулез толстого кишечника, осложнившийся перфорацией, перитонитом	1	2,5
Гнойно-некротический метроэндометрит, перитонит	3	7,5
Некротический язвенный колит, перитонит	1	2,5
Рак мочевого пузыря, острая кишечная непроходимость, перитонит	1	2,5
Рак толстой кишки, острая кишечная непроходимость, перитонит	7	17,5
Рак шейки матки, тела, придатков, абсцедирование и распад опухоли, перитонит	1	2,5
Диализный перитонит	1	2,5
Цирроз печени, асцит-перитонит	1	2,5
Флегмона шеи, медиастинит	7	17,5
Гнойный артрит, остеомиелит	3	7,5
Всего ...	40	100

В зависимости от основной нозологии также использовали специализированные шкалы: внебольничной пневмонии (CRB-65 [80], SMRT-CO [210]); ОНМК (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [117], оригинальная шкала (Гусев, Скворцова) [11], Glasgow coma scale) [214]; неотложной хирургической патологии - Мангеймский индекс перитонита (МИП) [88], индекс брюшной полости (ИБП) [34], прогностический индекс релапаротомий (ПИР) [174], PIRO score [198].

Таблица 2. Исходная характеристика пациентов терапевтического профиля

Показатель	Сепсис (n=40)	ОНМК (n=59)	ОИМ (n=44)	p
Возраст, лет, n (%)	74 (53; 81)	71 (58; 80)	75 (63; 80)	0.454
Мужской пол, n (%)	18 (45)	23 (39)	24 (54.6)	0.392
Charlson, балл, Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	6 (4; 6)	4 (3; 6)	5 (3; 6)	p ₁ = 0.127, p ₂ = 0.08, p ₃ = 0.898
APACHE II, балл, Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	16 (12; 26)	13 (12; 25)	14 (7; 18)	p ₁ = 0.629, p ₂ = 0.035, p ₃ = 0.048
SOFA, балл, Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	3 (2; 8)	5 (2; 8)	1 (0; 7)	0.15
Частота ИВЛ, n (%)	9 (22.5)	29 (49.2)	44 (38.6)	0.21
Продолжительность ИВЛ, сутки, Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	2 (2; 2.3)	3.8 (1.8; 8.9)	0.3 (0.03; 1.3)	p ₁ = 0.08, p ₂ = 0.01, p ₃ = 0.0001
Длительность в ОРИТ, сутки, Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	4.4 (2; 9.2)	4.5 (2.1; 7.7)	2.1 (1.4; 3.8)	p ₁ = 0.957, p ₂ = 0.012, p ₃ = 0.006
Длительность в ЛПУ, сутки, Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	6.6 (2.1; 11.2)	7.1 (2.8; 12.5)	5.5 (1.4; 13.8)	p ₁ = 0.602, p ₂ = 0.399, p ₃ = 0.208
Летальность, n (%)	20 (50)	35 (59,32)	23 (52,27)	0,74

Примечание: p₁ – при сравнении группы пациентов с сепсисом и ОНМК, p₂ – при сравнении группы пациентов с сепсисом и ОИМ; p₃ – при сравнении группы пациентов с ОНМК и ОИМ.

Оценка тяжести состояния пациента по вышеописанным шкалам осуществлялась в момент поступления в ОРИТ и была выполнена повторно на 3-е – 5-е сутки наблюдения с момента поступления, принимая в расчет наихудшие величины в течение суток соответствующего дня исследования.

При сравнении исходных характеристик пациентов терапевтического профиля мы не получили статистических различий по возрасту, полу, тяжести сопутствующей патологии по шкале Charlson, тяжести органной дисфункции по шкале SOFA, частоте искусственной вентиляции легких (ИВЛ), продолжительности стационарного лечения и уровню летальности (табл. 2).

Таблица 3. Исходная характеристика пациентов хирургического профиля

Показатель	Сепсис- выжившие, n=20	Сепсис- умершие, n=20	Несептическ ие, n=20	p
Возраст, лет, n (%)	52 (40;65)	52 (41;66)	61 (48;72)	p = 0.477
Мужской пол, n (%)	8 (40)	9 (45)	13 (65)	p = 0.211
Charlson, балл, Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	2 (1;3)	5 (3;6)	1 (0;2)	p ₁ = 0.025, p ₂ = 0.234, p ₃ = 0.004
Длительность в ОРИТ, сутки, Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	7,1 (3.5;16.4)	3 (1.4;9.4)	1,1 (1.1;2.2)	p ₁ = 0.104, p ₂ < 0.0001, p ₃ = 0.004
SOFA, балл, Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	4 (2;5)	8 (6;12)	2 (1;3)	p ₁ = 0.0007, p ₂ = 0.066, p ₃ < 0.0001
APACHE II, балл, Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	10 (7;15)	23 (11;27)	9 (6;12)	p ₁ = 0.005, p ₂ = 0.466, p ₃ = 0.002
CCBR, критерий, Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	2 (2;3)	3 (2;3)	2 (2;3)	p = 0.335
SAPS III, балл, Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	56 (45;58)	68 (61;76)	48 (43;49)	p ₁ = 0.001, p ₂ = 0.055, p ₃ < 0.0001
PIRO, балл, Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	21 (16;26)	34 (21;38)	15 (12;24)	p ₁ = 0.009, p ₂ = 0.096, p ₃ = 0.0005
POSSUM, балл, Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	49 (42; 54)	62 (51;68)	41 (35;46)	p ₁ = 0.01, p ₂ = 0.008, p ₃ < 0.0001
Частота ИВЛ, n (%)	18 (90)	20 (100)	10 (50)	p ₁ = 0.487, p ₂ = 0.014, p ₃ = 0.0004
Длительность ИВЛ, сутки, Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	3.5 (0.6;14.3)	2.6 (1.4;9.4)	0.3 (0.2;0.5)	p ₁ = 0.895, p ₂ = 0.002, p ₃ = 0.0002
Длительность в ЛПУ, сутки, Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	24.1 (16;38.1)	5.6 (2.1;15)	20.6 (14.1;29.7)	p ₁ = 0.003, p ₂ = 0.429, p ₃ < 0.0001

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

При сравнении исходных характеристик пациентов хирургического профиля мы не получили статистических различий по возрасту и полу. Обращает на себя внимание отсутствие статистической разницы по критериям синдрома СВР, это говорит о неспецифичности данного синдрома, что создаёт заметные трудности в постановке диагноза сепсис (табл. 3).

2.2. Методы лабораторной диагностики

Для реализации декларированных цели и задач исследования в качестве биомаркеров системной воспалительной реакции изучалось абсолютное КЭ, уровень СРБ и ПКТ.

Методика количественного определения эозинофилов в цельной крови состояла из забора крови через периферический или центральный венозный катетер в объеме 2 мл в вакуумные стерильные пробирки для гематологического исследования крови с наполнителем – антикоагулянтом - этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Сразу после заполнения пробирки её аккуратно (не встряхивая) 8-10 раз поворачивали на 180° для смешивания пробы с наполнителем. В качестве таких пробирок использовали Vacuette, Greiner Bio-one, Австрия; BD Vacutainer, Becton Dickinson, США; Venosafe, Terumo Europe N.V.. В дальнейшем, взятые образцы крови помещались в автоматический гематологический анализатор II или III класса без открывания крышки.

У пациентов терапевтического профиля в Центре №1 абсолютное КЭ измеряли гематологическим анализатором «Pentra ABX-60» фирмы HORIBA ABX DIAGNOSTICS Ins, Франция. В Центре №2 абсолютное КЭ (кл/мкл) определяли на гематологическом анализаторе «Cell-Dyn 3700» фирмы Abbott Diagnostics, США.

Данные классы анализаторов позволяют проводить развернутый анализ крови, осуществлять полный дифференцированный подсчет лейкоцитов по 5-ти (5Diff) основным популяциям (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты и

лимфоциты), используя различные принципы дифференцирования клеток. Для четкой дифференцировки лейкоцитов достаточно измерить 10000 клеток образца крови.

В связи с отсутствием в литературе единого мнения о нормальных значениях абсолютного количества эозинофилов в периферической крови (50-400 кл/мкл) мы выполнили исследование абсолютного значения КЭ у здоровых людей. В качестве таковых служили работники различных учреждений/предприятий города Екатеринбурга, обратившиеся в консультативную поликлинику МАУ «ГКБ № 40» для прохождения периодического медицинского осмотра, в рамках которого предусмотрено взятие периферической венозной крови для общего клинического анализа. У данной выборки людей отсутствовали заболевания или факторы, которые могли привести к изменению КЭ, такие как бронхиальная астма, аллергические заболевания, гельминтные инвазии, прием глюкокортикостероидов по данным индивидуальных амбулаторных карт. В данный анализ было включено 50 людей, средний возраст которых составил 35.5 ± 10.8 лет ($M \pm \delta$) и колебался от 18 до 50 лет. Мужчин и женщин по 50%. Среднее абсолютное КЭ в периферической крови составило 302.5 ± 40.3 мкл/мкл ($M \pm \delta$) и колебалось в пределах от 240 до 414 кл/мкл.

Концентрацию СРБ определяли в сыворотке венозной крови у больных терапевтического профиля биохимическим анализатором «Cobas Integra 400 plus» фирмы Hoffmann La Roche», Швейцария, у пациентов хирургического профиля - иммунохимическим анализатором «AQT90 FLEX» фирмы Radiometer, Дания. Принцип действия анализатора «Cobas Integra 400 plus», основан на измерении оптической плотности и флуоресценции органических растворов, обусловленных взаимодействием оптического излучения от галогеновой лампы с компонентами анализируемых проб. Измеренные величины пересчитываются в концентрации анализируемых компонентов по градуировочным зависимостям. В основе работы анализатора «AQT90 FLEX» лежит реакция иммобилизованных антител, антител, меченных флюоресцентной меткой (хелатный комплекс с европием), и молекулами СРБ, с образованием комплексов антиген-антитело («сэндвич-

комплексы”) и использованием метода флюоресценции с временным разрешением. Фотоэлектронный умножитель производит подсчет фотонов (частиц света), излучаемых хелатным комплексом с европием. Концентрация СРБ в крови пропорциональна интенсивности испускаемого меткой излучения. Норма СРБ – 0 – 5 мг/л.

Концентрацию ПКТ в плазме крови определяли с помощью системы иммуноферментного анализа «mini VIDAS» фирмы BioMérieux, Франция, в основе работы которой лежит двухэтапная иммуноферментная реакция «сэндвич», заключающейся в захватывании молекулы ПКТ фиксированным на твердой фазе антителом с последующей реакцией со вторым антителом, меченным ферментом с формированием комплекса с фиксированной молекулой ПКТ. После этого система измеряет интенсивность флуоресценции и интерпретирует результат. Нормальные значения ПКТ в сыворотке крови – менее 1 нг/мл.

У пациентов терапевтического профиля абсолютное КЭ и уровень СРБ измеряли в течение 1–2-х суток и в динамике на 3–5-е сутки пребывания в ОРИТ. Исследование у больных с хирургической патологией проводили в 5 этапов:

1 этап - до хирургического вмешательства в хирургическом отделении или ОРИТ;

2 этап - 1-2 сут. после хирургического вмешательства в ОРИТ;

3 этап - 3-7 сут. после хирургического вмешательства в ОРИТ;

4 этап - 8-14 сут. после хирургического вмешательства в хирургическом отделении;

5 этап - 15-30 сут. после хирургического вмешательства в хирургическом отделении.

2.3. Методы статистической обработки

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью лицензионного пакета прикладных программ MedCalc® 12-й версии (Mariakerke, Бельгия).

Анализ нормальности распределения изучаемых показателей вычислен с помощью теста Д'Агостино-Пирсон. Результаты приведены в виде медианы (Me) с указанием нижнего (Q_{25}) и верхнего (Q_{75}) квартилей.

Для сравнения количественных показателей двух выборок с нормальным распределением использовали параметрический критерий Стьюдента (t-тест), с ненормальным распределением применяли непараметрический критерий Манна – Уитни (U-тест).

Для сравнения качественных показателей двух выборок независимо от вида распределения использовали критерий χ^2 , при необходимости применяли поправку Йетса и точный критерий Фишера.

Для сравнения количественных показателей среди нескольких групп больных применяли ранговый анализ вариаций по тесту Крускала – Уолиса с критерием Данна.

Для сравнения количественных показателей одной выборки в динамике с нормальным распределением применяли парный критерий Стьюдента (paired t-test), с ненормальным распределением - непараметрический критерий Уилкоксона.

Для сравнения качественных показателей одной выборки в динамике независимо от вида распределения использовали критерий МакНимара.

Для оценки прогностической значимости исследуемых показателей применяли ROC-анализ. При проведении ROC-анализа рассчитывали площадь под ROC-кривой (AUC) с указанием 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Значение на ROC-кривой с наибольшей суммой чувствительности и специфичности определялось как точка разделения (cut off), для которой приведены значения чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Если

доверительный интервал площади под ROC-кривой включал 0,5, то признак не имел дифференциального значения для изучаемого исхода.

Для определения риска смерти использовали показатель относительный риск (ОР) 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).

Для определения независимых прогностических факторов риска развития сепсиса и летального исхода использовали однофакторный и многофакторный анализ логистической регрессии. Для выявления независимых факторов, влияющих на продолжительность жизни, применяли Соx-регрессию.

Для всех статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0.05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась, если вероятность (p) не превышала ошибку первого рода.

ГЛАВА 3. ИНФОРМАЦИОННАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОЛИЧЕСТВА ЭОЗИНОФИЛОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПРИРОДЫ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ, ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ И ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

3.1. Информационная значимость эозинопении в диагностике генеза системной воспалительной реакции

Результаты проведенного анализа сравнения здоровых людей и пациентов с терапевтической патологией в критическом состоянии показали достоверные различия между группами (табл. 4).

Из таблицы видно, что у больных в критическом состоянии, развитие СВР вне зависимости от её природы сопровождается ЭП, которая более выражена при инфекции по сравнению со здоровыми лицами.

Установленное нами статистически значимое снижение КЭ у пациентов в критическом состоянии по сравнению со здоровыми людьми можно объяснить вторичным ответом на общую стрессовую реакцию организма [86], посредством привлечения эозинофилов глюкокортикостероидами в поврежденные ткани [125], поскольку на мембране эозинофилов были обнаружены рецепторы к кортикостероидным гормонам [13; 179]. Наряду с этим имеются исследования, в которых доказана связь эозинопении с ингибированием миграции эозинофилов, а также угнетением эозинофилопоэза под действием ГКС [65; 66].

Изучение абсолютного КЭ, отражающего природу системной воспалительной реакции, показало, что на момент поступления в стационар КЭ у пациентов с внебольничной пневмонией, осложненной сепсисом (далее – сепсисом) составило 75 (0; 180) кл/мкл Ме (Q_{25} ; Q_{75}) и оказалось статистически значимо ниже, чем у пациентов с ССВР неинфекционного генеза (ОНМК + ОИМ) – 120 (90; 190) Ме (Q_{25} ; Q_{75}), $p = 0.033$. Сравнительная оценка КЭ при поступлении между группами представлена в таблице 4 и на рисунке 3.

Таблица 4. Сравнительная оценка абсолютного КЭ при поступлении между группами

Показатель	Сепсис (n = 40)	ОНМК (n = 59)	ОИМ (n = 44)	Контроль (n = 50)	p
КЭ, кл/мкл, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	75 (0; 180)	120 (82; 160)	130 (97; 222)	296 (273; 316)	p ₁ = 0.044; p ₂ = 0.008; p ₃ = 0.13 p ₄ < 0.0001 p ₅ < 0.0001 p ₆ < 0.0001

Примечание: p₁ – при сравнении группы пациентов с сепсисом и ОНМК; p₂ – при сравнении группы пациентов с сепсисом и ОИМ, p₃ – при сравнении группы пациентов с ОНМК и ОИМ; p₄ – при сравнении септических пациентов и контроля; p₅ – при сравнении пациентов с ОНМК и контроля; p₆ – при сравнении пациентов с ОИМ и контроля.

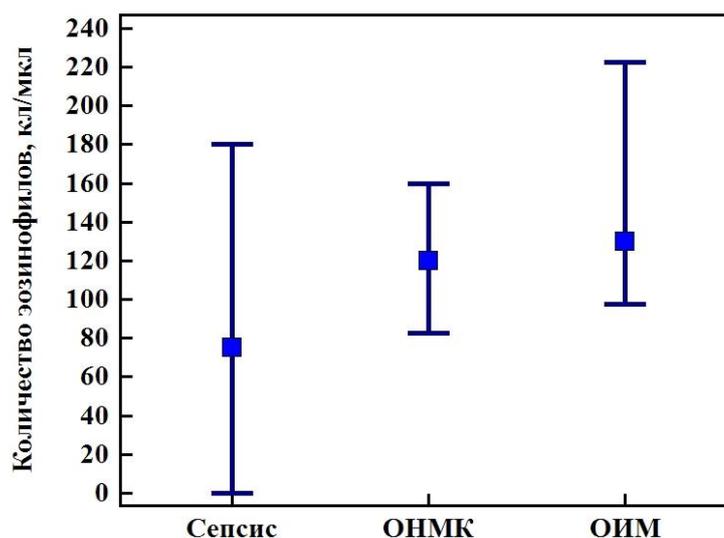


Рисунок 3. Сравнительная оценка КЭ при поступлении между группами.

Примечание: квадрат – Me, нижний хвост – Q₂₅, верхний хвост – Q₇₅.

Если учитывать механизм ЭП как процесса миграции эозинофилов в источник воспаления, происходящего под влиянием хемотаксических факторов различного происхождения и приводящего к накоплению эозинофилов в инфицированном участке ткани, где они осуществляют антимикробную защиту организма [58; 99], то это объясняет достоверную разницу КЭ между

септическими больными и пациентами с признаками ССВР неинфекционного генеза (ОНМК и ОИМ).

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 0.818 (95% ДИ 0.725 – 0.89), чувствительность (Se) – 80.8% (95% ДИ 60.6–93.4), а специфичность (Sp) – 75% (95% ДИ 63–84.7), $p < 0.0001$ (рис. 4).

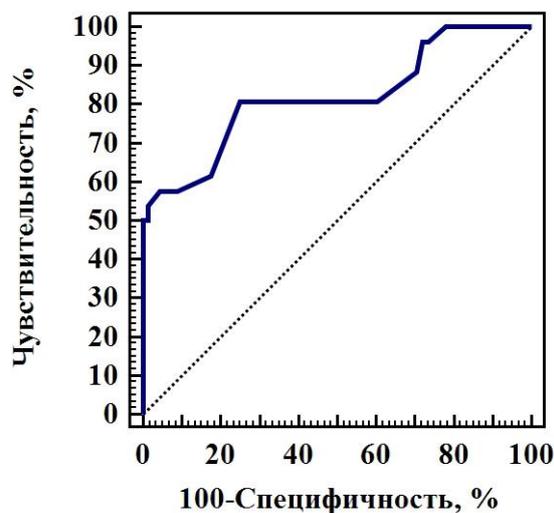


Рис. 4. Информативная ценность КЭ в определении генеза ССВР у терапевтических больных (ROC-кривая).

Таким образом, КЭ ниже 80 кл/мкл может с приемлемой долей вероятности расценено в качестве маркера ССВР, связанного с инфекцией. Результаты нашего исследования подтверждают имеющиеся в литературе сведения о возможности развития ЭП при различных критических состояниях [123; 150; 162; 223]. Вместе с тем они показывают и то, 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 [57; 58; 99; 230].

Измерение уровня СРБ было выполнено у всех пациентов группы сепсиса ($n = 40$) и у части несептических больных: ОНМК ($n = 36$) и ОИМ ($n = 14$). Уровень СРБ при поступлении в стационар показал достоверную разницу между пациентами с сепсисом и несептическими больными. Так у пациентов с сепсисом уровень СРБ составил 185 (146; 245) мг/л Ме (Q_{25} ; Q_{75}), а у несептических больных – 59 (32; 127) Ме (Q_{25} ; Q_{75}), $p < 0.0001$. Сравнительная оценка уровня СРБ при поступлении между группами представлена в таблице 5 и на рисунке 5.

Таблица 5. Сравнительная оценка уровня СРБ при поступлении между группами

Показатель	Сепсис ($n = 40$)	ОНМК ($n = 36$)	ОИМ ($n = 14$)	p
СРБ, мг/л, Ме (Q_{25} ; Q_{75})	185 (146; 245)	55 (35; 124)	43 (24; 90)	$p_1 < 0.0001$; $p_2 < 0.0001$; $p_3 = 0.904$

Примечание: p_1 – при сравнении группы пациентов с сепсисом и ОНМК; p_2 – при сравнении группы пациентов с сепсисом и ОИМ, p_3 – при сравнении группы пациентов с ОНМК и ОИМ.

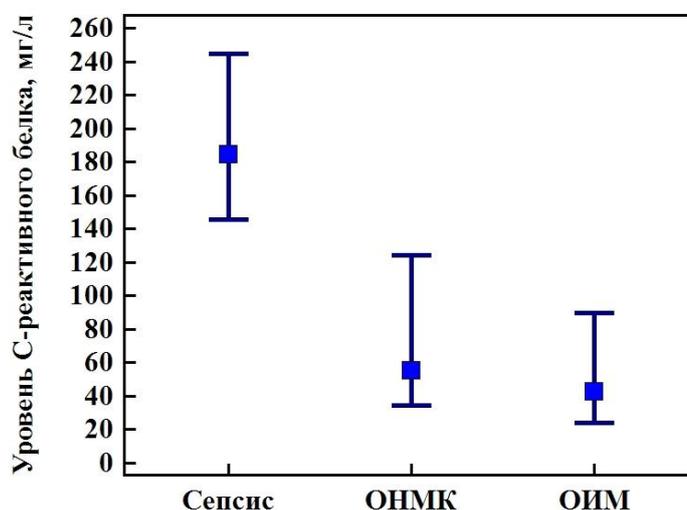


Рис. 5. Сравнительная оценка уровня СРБ при поступлении между группами.

Примечание: квадрат – Ме, нижний хвост – Q_{25} , верхний хвост – Q_{75} .

ROC-анализ в оценке природы ССВР у терапевтических больных определил оптимальную диагностическую точку разделения (cut off) для уровня СРБ значение более 129 мг/л. При этом величина площади под ROC-кривой (AUC)

показала схожие результаты как при КЭ и составила 0.860 (95% ДИ 0.745 – 0.937), специфичность – 78.8% (95% ДИ 61.1–91.0), чувствительность – 80.8% (95% ДИ 60.6–93.4), а $p < 0.0001$ (рис. 6).

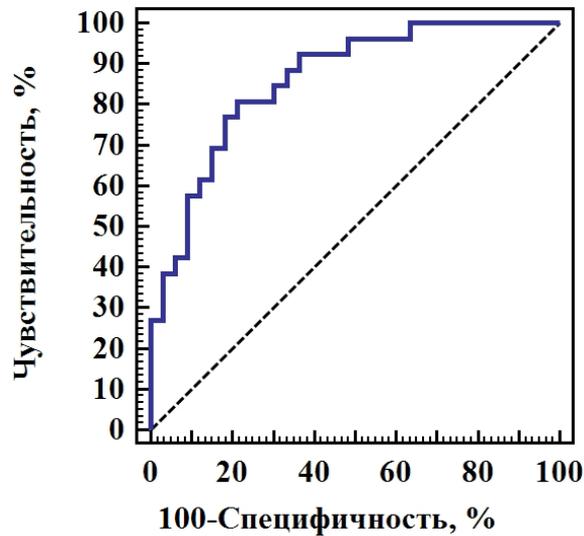


Рис. 6. Информативная ценность уровня СРБ в определении генеза ССВР у терапевтических больных (ROC–кривая).

Тем не менее мы не обнаружили статистической разницы при сравнении информативной ценности диагностических точек КЭ и уровня СРБ в определении генеза ССВР у терапевтических больных по методу ROC–анализа ($p = 0.711$).

Таким образом, результаты нашего исследования указывают, что определение КЭ может быть использовано с не меньшей надёжностью, чем измерение уровня СРБ в установлении природы СВР. Потенциальным преимуществом определения КЭ при развитии СВР служит меньшая затратность исследования. Так, по состоянию на 1.09.2015 года в уральском регионе РФ средняя рыночная стоимость на 100 лабораторных измерений без учета трудозатрат составляет: общего клинического анализа крови – 18.700 (13.000 – 25.000) руб., СРБ – 31.300 (25.000 – 48.000) руб, ПКТ – 188.000 (160.000 – 220.000) руб.

Несмотря на то, что исследование абсолютного КЭ не исключает измерения других показателей, входящих в развёрнутый клинический анализ крови,

стоимость данного анализа ниже, чем измерение СРБ в 1.7 раза и в 10 раз по сравнению с ПКТ.

Помимо данного экономического преимущества, измерение абсолютного КЭ обладает еще рядом преимуществ перед измерением уровня ПКТ и СРБ.

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

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

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

Известно, что помимо СРБ, в качестве скрининговых маркёров развития сепсиса могут быть использованы и отдельные составляющие симптомокомплекса СВР, а также шкалы APACHE-II и SOFA. В этой связи, наряду с КЭ, мы включили данные параметры в модель при проведения однофакторного и многофакторного анализа, а в качестве конфаундеров - пол и возраст ($p < 0.0001$ для всей модели).

В результате выполнения анализа с помощью логистической регрессии были определены независимые прогностические факторы риска развития сепсиса. Многофакторный анализ показал, что информационную ценность в предсказании инфекционной природы СВР (сепсиса) сохраняли только три показателя: повышение температуры тела выше 38,0С; частота дыханий более 20 в минуту и

КЭ (табл. 6). Характерно, что при многофакторном анализе содержание СРБ в крови теряло свою относительно высокую диагностическую значимость.

Клиническое значение полученных данных, с нашей точки зрения, заключается в том, что сочетание ЭП (менее 80 кл\мкл) с одышкой и лихорадкой с высокой долей вероятности указывает на наличие сепсиса и требует проведения раннего старта антимикробной терапии совместно с расширением объёма диагностического поиска с целью установления локуса инфекции.

Таблица 6. Результаты многофакторного анализа влияния показателей, входящих в модель на риск развития сепсиса

Показатель	Многофакторный анализ		
	ОШ	95 % ДИ	p
КЭ	1.054	1.029 – 1.081	0.008
СРБ	1.006	0.99 – 1.023	0.441
Мужской пол	0.194	0.019 – 2.024	0.171
Возраст	1.017	0.94 – 1.101	0.672
Температура тела	4.678	1.062 – 20.602	0.041
Количество лейкоцитов	1.089	0.908 – 1.306	0.358
Палочкоядерные нейтрофилы	1.006	0.873 – 1.158	0.937
ЧСС	1.013	0.958 – 1.071	0.653
ЧД	1.853	1.119 – 3.069	0.017
pCO ₂	1.051	0.949 – 1.163	0.342
APACHE II, балл	1.006	0.797 – 1.269	0.961
SOFA, балл	1.026	0.924 – 1.139	0.633

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

Суммируя результаты данного этапа исследования можно утверждать, что снижение КЭ наблюдается при таких наиболее распространённых критических состояниях наблюдаемых в клинике внутренних болезней, как внебольничная пневмония, ОНМК и инфаркт миокарда течение которых осложнилось развитием синдрома СВР. В то же время, уровень ЭП статистически значимо ниже при СВР инфекционного генеза, что позволяет рассматривать его в качестве диагностического маркера, не уступающего по информационной ценности С-реактивному белку.

3.2. Информационная значимость эозинопении в оценке общей тяжести состояния и выраженности органной дисфункции

Особый интерес представляет изменение абсолютного КЭ в зависимости от степени тяжести проявлений системного воспаления. С этой целью был проведен сравнительный анализ КЭ у пациентов с сепсисом ($n = 10$), тяжелым сепсисом ($n = 24$) и септическим шоком ($n = 6$) (табл. 7).

Таблица 7. Сравнение степени тяжести эозинопении при различных формах сепсиса

Показатель	Сепсис ($n = 10$)	Тяжелый сепсис ($n = 24$)	Септический шок ($n = 6$)	p
КЭ, кл/мкл, 1-2 сут Me (Q_{25} ; Q_{75})	115 (110; 180)	40 (8; 100)	3 (0; 6)	$p_1 = 0.011$; $p_2 = 0.011$; $p_3 = 0.023$
SOFA, балл, 1-2 сут Me (Q_{25} ; Q_{75})	1 (1; 2)	4 (4; 4)	8 (7; 10)	$p_1 = 0.0004$; $p_2 < 0.0001$; $p_3 = 0.0001$

Примечание: p_1 – при сравнении пациентов с сепсисом и тяжелым сепсисом; p_2 – при сравнении пациентов с сепсисом и септическим шоком; p_3 – при сравнении пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Исходное абсолютное КЭ в периферической крови при поступлении в ОРИТ было достоверно ниже в подгруппах пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком по сравнению с подгруппой пациентов с сепсисом без синдрома полиорганной недостаточности (ПОН). Также наблюдаются значимые статистические различия между пациентами с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Таким образом, группы пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком характеризовались более тяжелыми проявлениями системного воспаления, которые выражались в достоверно более низких значениях абсолютного КЭ.

Достигнув понимания целесообразности определения КЭ с целью диагностики природы СВР у пациентов с неясным диагнозом нам представилось логичным и практически полезным перенести исследование в плоскость оценки взаимосвязи КЭ с тяжестью общего состояния и органной дисфункции. С этой целью был проведён корреляционный анализ между КЭ, интегральными индексами тяжести состояния и ПОН, характеристиками синдрома СВР и рядом других клинических и биохимических параметров в сопоставлении с СРБ. (табл. 8).

Таблица 8. Взаимосвязь КЭ и уровня СРБ с тяжестью состояния и органной дисфункции

Параметры	КЭ, кл/мкл		СРБ, мг/л	
	Spearman (r)	p	Spearman (r)	p
Количество лейкоцитов	-0,347	0,083	0,414	0,035
Палочкоядерные нейтрофилы	-0.305	0.003	0.259	0.048
Температура тела	-0,494	0,006	0,607	0,001
ЧСС	-0,581	0,002	0,627	0,001
ЧД	-0,29	0,16	0,466	0,019
pCO ₂	0.011	0.932	-0.388	0.005
АД среднее	0,551	0,004	-0,327	0,111
Потребность в вазопрессорах	0.135	0.193	-0.101	0.447
Количество тромбоцитов	0,357	0,095	-0,523	0,01
PaO ₂ /FiO ₂	0,667	0,001	-0,294	0,174
Шкала Глазго	0,537	0,007	-0,543	0,006
APACHE II	-0,521	0,008	0,739	<0,0001
SOFA	-0,631	0,001	0,565	0,003
CRB-65	-0.413	0.036	0.118	0.566
SMRT-CO	-0.536	0.005	0.222	0.277
NIHSS	-0.509	0.001	0.067	0.767
Шкала Гусева	0.511	0.001	-0.037	0.869
Степень тяжести по Killip	-0.387	0.038	0.1	0.814
Потребность в ИВЛ	-0,561	0,003	0,426	0,03
Продолжительность ИВЛ	-0,542	0,004	0,417	0,034
Летальность	-0.518	< 0.0001	0.04	0.767

Примечание: PaO₂/FiO₂ – коэффициент оксигенации; r – коэффициент корреляции Спирмена.

По результатам анализа была установлена как принципиальная схожесть характера корреляционных взаимосвязей КЭ и СРБ с рядом важных гомеостатических показателей, так и определённые различия.

В целом статистически значимая отрицательная взаимосвязь между КЭ и содержанием СРБ как маркера системного воспаления показала, что изменение КЭ может также отражать направленность СВР ($r = -0.483$, $p = 0.027$). Это же заключение подтверждало существование корреляционных взаимоотношений и с её составляющими – температурой тела, ЧСС, числом палочкоядерных нейтрофилов.

Снижение КЭ ассоциировалось с интегральными индексами тяжести общего состояния APACHE-II и полиорганной дисфункции SOFA позволяя утверждать о сопряжённости степени выраженности органно-системных расстройств с потерей эозинофилов из сосудистого русла. Использование данных шкал для оценки пациентов с сепсисом даёт нам основание распространять данное заключение только для этого патологического процесса. При этом у нас нет и в литературе нет оснований утверждать, что уклонение эозинофилов из сосудистого русла в тканевой или органной интерстиций сопровождается их непосредственным участием в механизмах альтерации. Скорее всего выраженность ЭП коррелирующая с тяжестью ПОН является отражением степени повреждения эндотелия и, соответственно, «утечки» эозинофилов, при нарастающем пуле циркулирующих нейтрофилов. К нашему удивлению, уровень СРБ в отличие от КЭ не коррелировал с индексами специализированных шкал CRB-65 и SMART-SO, созданных для придания количественного значения тяжести пневмонии и скрининга пациентов для обоснования места лечения. В этой связи, нам представляется, что количественная оценка числа эозинофилов служит более надёжным отражением тяжести состояния при пневмогеном сепсисе на этапе госпитализации в лечебно-профилактическое учреждение (ЛПУ).

Кроме того, полученные результаты демонстрируют полезность исследования КЭ с целью определения тяжести состояния для пациентов с инфарктом миокарда, осложнённым проявлениями сердечной недостаточности и

инсультом. В пользу такого заключения свидетельствует наличие статистически значимой взаимосвязи со шкалами NIHSC, Е.И. Гусева и соавт. и количественным ранжированием сердечной недостаточности по Killip [142]. В то время как с уровнем СРБ аналогичной взаимосвязи установлено не было. 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 пациентов с пневмониогенным сепсисом, ОНМК и инфарктом миокарда

3.3. Информационная значимость динамики количества эозинофилов в оценке прогноза исхода

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 (табл. 9, рис. 7.) Так, КЭ на 3-5-е сутки у пациентов с сепсисом составило 150 (70; 240) кл/мкл Ме (Q₂₅; Q₇₅), у не септических больных – 140 (90; 215) Ме (Q₂₅; Q₇₅), $p = 0.716$. Однако различие в КЭ между группами на данном этапе уже терялось ($p = 0.2$).

Таблица 9. Динамика КЭ в трех группах

Группы	КЭ, кл/мкл		
	1-2 сутки	3-5 сутки	p
Сепсис (n=40), Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	75 (0; 180)	150 (70; 240)	0.009
ОНМК (n=59), Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	120 (82; 160)	120 (90; 190)	0.457
ОИМ (n=44), Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	130 (97; 222)	170 (90; 240)	0.809

Данное обстоятельство было обусловлено большей «мобильностью» КЭ в общей популяции среди больных сепсисом и инфарктом миокарда. Получив

данные о взаимосвязи тяжести состояния и уровня ЭП было логичным предположить, что направленность динамического вектора будет определяться исходом критического состояния.

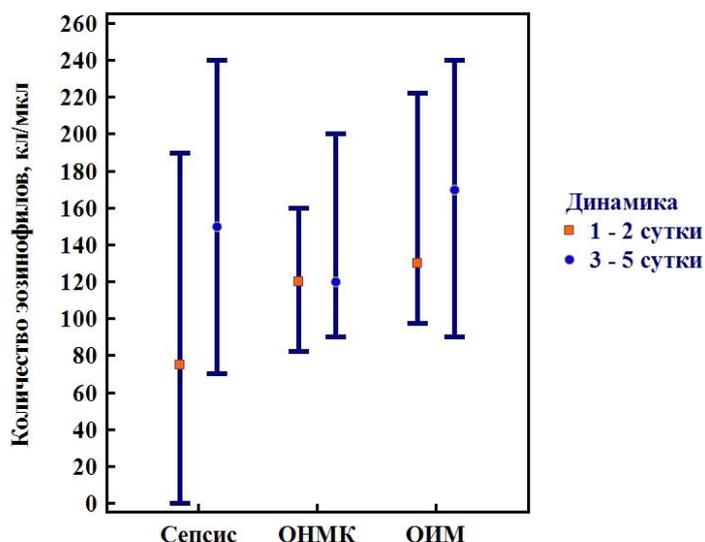


Рис. 7. Динамика КЭ у пациентов с СВР различного генеза.

Примечание: квадрат/круг – Me, нижний хвост – Q₂₅, верхний хвост – Q₇₅.

Оказалось, действительно, динамика в общей популяции была связана со значимым ростом КЭ у выживших пациентов, в то время как среди умерших существенно не изменялось. Наиболее демонстративным прирост КЭ выглядел у больных с сепсисом, ответивших на проводимую терапию – со 100 до 240мкл/мл ($p=0.0003$). 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 – с 120 до 150 кл/мкл при ОНМК ($p = 0.0005$) и со 145 до 195 кл/мкл при ОИМ ($p = 0.02$) (табл. 10, рис. 8). Необходимо лишь подчеркнуть, что ответ в виде повышения КЭ в группе выздоровевших лиц с ОНМК был более замедленным, по сравнению с аналогичными пациентами с ИМ и сепсисом.

Между тем 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.

Таблица 10. Динамика количества эозинофилов в зависимости от исхода

Группы	КЭ, 1-2 сутки, кл/мкл			КЭ, 3-5 сутки, кл/мкл		
	выжившие	умершие	p	выжившие	умершие	p
Сепсис (n=40), Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	100 (0;267)	50 (0;172)	0.006	240 (165;425)	70 (0;135)	0.0004
ОНМК (n=59), Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	120 (80;180)	115 (82;150)	0.74	150 (110;220)	90 (55;120)	0.001
ОИМ (n=44), Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	145 (110;220)	120 (82;120)	0.60	195 (140;250)	120 (82;220)	0.017

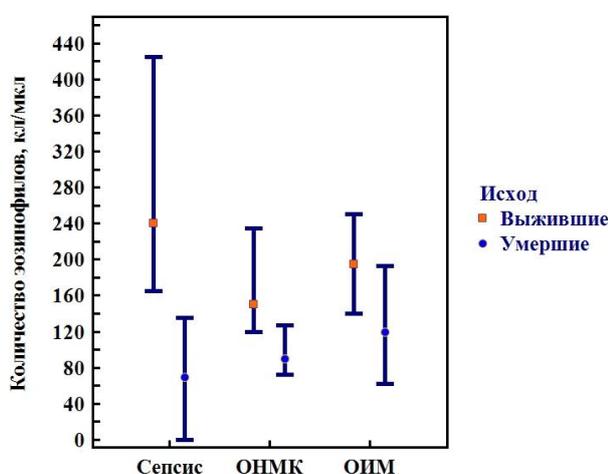


Рис. 8. КЭ в динамике на 3-5-е сутки в зависимости от исхода

Примечание: квадрат/круг – Me, нижний хвост – Q₂₅, верхний хвост – Q₇₅.

Таким образом, выстраивая стратегию прогнозирования по КЭ для пациентов с соматической патологией, можно заключить, что время наиболее надёжного предсказания исхода будет определяться нозологией, лежащей в основе критического состояния: при пневмонии, начиная с 1-2-х суток от момента поступления, а при инфаркте миокарда и ОНМК с 3-5 суток интенсивной терапии.

При динамическом исследовании на 3–5-е сутки уровень СРБ во всех группах статистически не изменялся (табл. 11, рис. 9). Однако имелись различия в КЭ между группой пациентов с сепсисом 204 (118; 279) кл/мкл Me (Q₂₅; Q₇₅) и несептическими больными – 48 (28; 128) Me (Q₂₅; Q₇₅), p < 0.0001.

Таблица 11. Динамика уровня СРБ в трех группах

Группы	Уровень СРБ, мг/л		
	1-2 сутки	3-5 сутки	p
Сепсис (n = 40), Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	185 (146; 245)	204 (118; 279)	0.634
ОНМК (n = 36), Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	55 (35; 124)	48 (36; 111)	1.0
ОИМ (n = 14), Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	43 (24; 90)	53 (24; 150)	0.664

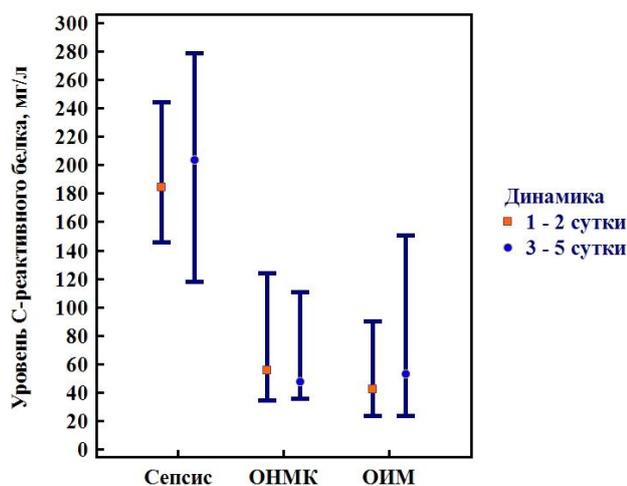


Рис. 9. Динамика уровня СРБ у пациентов с СВР различного генеза.

Примечание: квадрат/круг – Me, нижний хвост – Q₂₅, верхний хвост – Q₇₅.

У несептических больных различия в уровне СРБ между выжившими и умершими не отличались как при поступлении, так и в динамике на 3-5-е сутки, в то время как дальнейшая динамика его содержания в крови у пациентов с сепсисом к 3–5-м суткам терапии совпадала с характером течения болезни и её конечным исходом. Наблюдалось снижение уровня с 168 мг/л до 125 мг/л ($p = 0.017$) у выживших и нарастание с 188 до 265 мг/л ($p = 0.0001$) у погибших впоследствии пациентов (табл. 12, рис. 10). Это обстоятельство логично связывать с большей торпидностью СРБ как биомаркёра, поскольку необходимо время для индукции и реализации процесса его синтеза. Эозинофилы же более мобильны и обладают высокой способностью к миграции в тканях.

Таблица 12. Динамика уровня СРБ в зависимости от исхода

Группы	Уровень СРБ, 1-2 сутки, мг/л			Уровень СРБ, 3-5 сутки, мг/л		
	выжившие	умершие	p	выжившие	умершие	p
Сепсис (n=40), Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	168 (113; 221)	188 (160; 253)	0.37	125 (78; 198)	264 (211; 296)	0.011
ОНМК (n=59), Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	54 (26; 128)	56 (35; 120)	1.0	48 (26; 90)	66 (36; 120)	0.348
ОИМ (n=44), Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	43 (24; 90)	49 (19; 109)	0.946	43 (24; 90)	156 (19; 199)	0.133

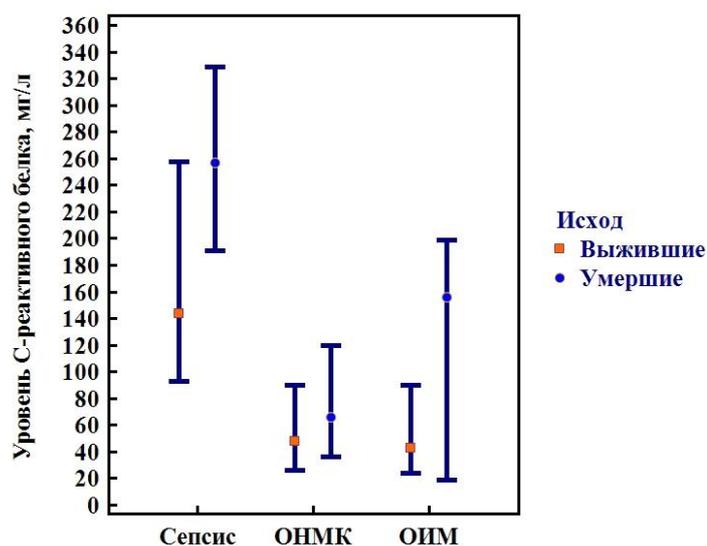


Рис. 10. Уровень СРБ в динамике на 3-5-е сутки в зависимости от исхода

Примечание: квадрат/круг – Me, нижний хвост – Q₂₅, верхний хвост – Q₇₅.

С помощью ROC-анализа, расчёта чувствительности и специфичности мы установили конкретное значение КЭ, указывающее на высокий риск развития неблагоприятного исхода у пациентов с сепсисом на 1–2-е и 3–5-е сутки (табл. 13).

При этом обнаружено, что статистически значимое разграничение между умершими и выжившими через точку разделения (cut off) во 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.

Таблица 13. Информационная ценность КЭ в оценке исхода заболевания

Сут-ки	Группа	AUC (95% ДИ)	Cut off (КЭ, кл/мкл)	Se, % (95% ДИ)	Sp, % (95% ДИ)	p	Сравнение ROC-кривых
1–2	Сепсис	0,828 (0,630–0,946)	≤220	100 (75,1–100)	61,5 (31,6–86,0)	0,0001	p ₁ = 0.011; p ₂ = 0.023; p ₃ = 0.854
	ОНМК	0,531 (0,365–0,692)	≤150	78,3 (56,3–92,5)	37,5 (15,3–64,5)	0,743	
	ОИМ	0,555 (0,360–0,738)	≤190	85,7 (57,2–97,8)	35,7 (12,9–64,8)	0,612	
3–5	Сепсис	0,911 (0,733–0,986)	≤120	92,31 (64,0–99,8)	69,23 (38,6–90,9)	<0,0001	p ₁ = 0.087; p ₂ = 0.194; p ₃ = 0.606
	ОНМК	0,814 (0,657–0,920)	≤140	91,30 (72,0–98,9)	68,75 (41,3–89,0)	<0,0001	
	ОИМ	0,752 (0,558–0,893)	≤90	92,86 (66,1–99,8)	46,67 (21,3–73,4)	0,005	

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

Таким образом, принципиальным моментом является то, что количественное значение cut off зависело от нозологии и времени от развития критического состояния (рис. 11). Так, при сепсисе её величина у погибших больных снижалась к 3-м суткам с 220 кл/мкл до 120 кл/мкл.

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) (табл. 14).

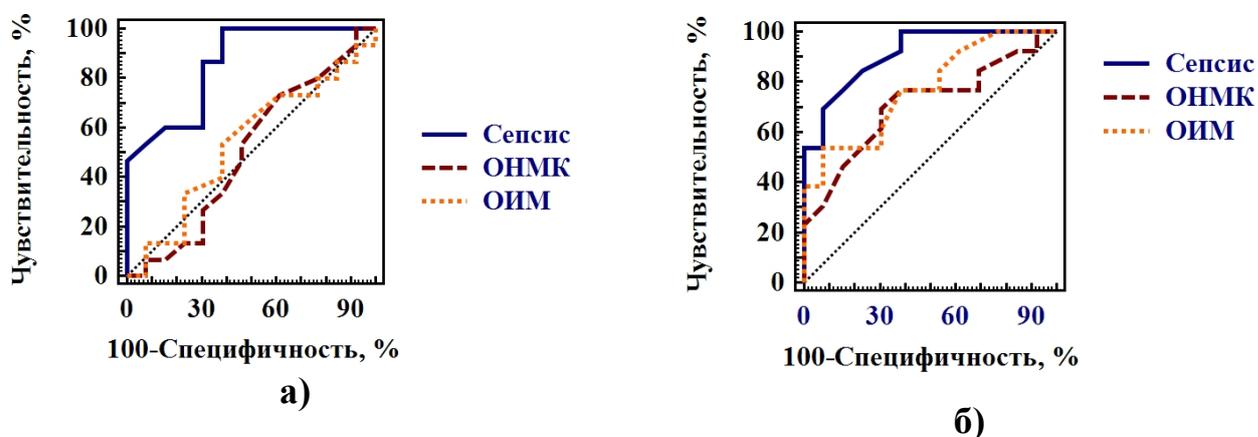


Рис. 11. Сравнение ROC-кривых. Сравнение информативной ценности КЭ пациентов в прогнозе исхода при сепсисе, ОНМК и ОИМ (*а* – при поступлении; *б* – в динамике).

Между тем 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. 12).

Мы проанализировали информационную ценность интегральных шкал в прогнозе неблагоприятного исхода у терапевтических больных. Помимо оценки по шкалам APACHE II и SOFA осуществляли анализ по следующим специализированным шкалам для оценки тяжести: внебольничной пневмонии – CRB-65, SMRT-CO; ОНМК – NIHSS, оригинальная шкала (Гусев, Скворцова), Glasgow coma scale; ОИМ – Killip.

Таблица 14. Информационная ценность уровня СРБ в оценке исхода заболевания

Сут-ки	Группа	AUC (95% ДИ)	Cut off (СРБ, мг/л)	Se, % (95% ДИ)	Sp, % (95% ДИ)	p	Сравнение ROC-кривых
1–2	Сепсис	0.604 (0.394 – 0.788)	> 135	92.31 (64 – 99.8)	38.46 (13.9 – 68.4)	0.382	$p_1 = 1.0$; $p_2 = 0.62$; $p_3 = 0.743$
	ОНМК	0.5 (0.291 – 0.709)	> 45	50 (23 – 77)	30 (6.7 – 65.2)	1.0	
	ОИМ	0.509 (0.29 – 0.725)	> 162	0 (0 – 36.9)	85.71 (57.2 – 98.2)	0.946	
3–5	Сепсис	0.793 (0.549 – 0.925)	> 160	92.3 (63.9 – 98.7)	69.2 (38.6 – 90.7)	0.001	$p_1 = 0.214$; $p_2 = 0.228$; $p_3 = 0.231$
	ОНМК	0.614 (0.396 – 0.804)	> 108	42.86 (17.7 – 71.1)	90 (55.5 – 99.7)	0.348	
	ОИМ	0.694 (0.466 – 0.872)	> 139	62.5 (24.5 – 91.5)	92.86 (66.1 – 99.8)	0.179	

Примечание. AUC – от англ. Area under the ROC curve (площадь под ROC-кривой); 95%ДИ – 95% доверительный интервал; Cut off – порог отсека; Se – чувствительность; Sp – специфичность; p_1 – при сравнении ROC-кривых группы пациентов с сепсисом и ОНМК; p_2 – при сравнении ROC-кривых группы пациентов с сепсисом и ОИМ, p_3 – при сравнении ROC-кривых группы пациентов с ОНМК и ОИМ.

Нами выявлено достоверное различие в интегральных шкалах у пациентов всех групп в зависимости от исхода (табл. 15).

В дальнейшем с помощью ROC-анализа, расчёта чувствительности и специфичности мы установили конкретные значения оценки тяжести состояния по интегральным шкалам, указывающих на высокий риск развития неблагоприятного исхода у пациентов трех групп при поступлении (табл. 16, рис. 13).

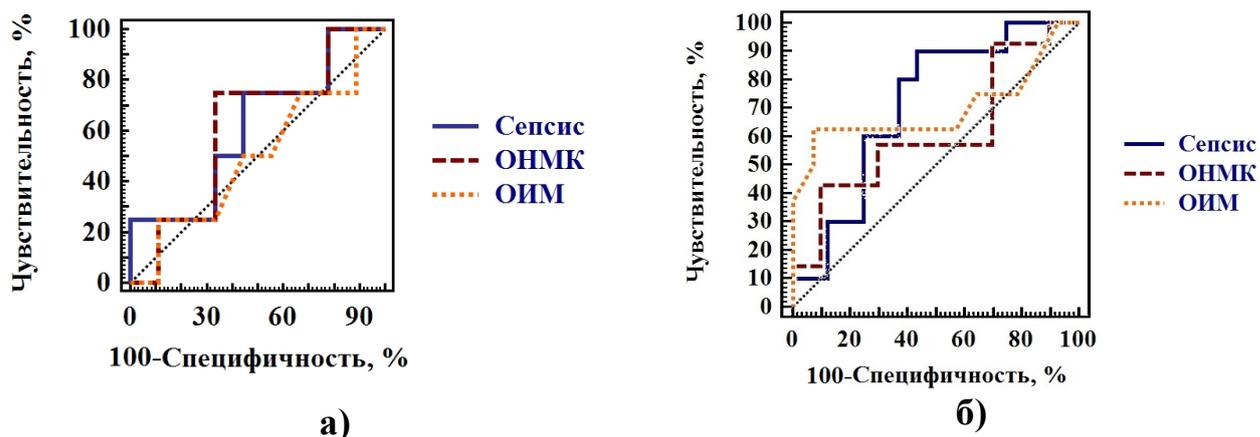


Рис. 12. Сравнение ROC-кривых. Сравнение информативной ценности уровня СРБ пациентов в прогнозе исхода при сепсисе, ОНМК и ОИМ (*а* – при поступлении; *б* – в динамике).

Таблица 15. Оценка тяжести состояния по интегральным шкалам при поступлении в трех группах в зависимости от исхода

Группы	Шкалы	Выжившие	Умершие	p
Сепсис (n = 40), ОНМК (n = 59), ОИМ (n = 44), Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	APACHE II	11 (8; 13)	22 (15; 28)	< 0.0001
	SOFA	2 (1; 3)	7 (5; 10)	< 0.0001
Сепсис (n = 40), Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	CRB 65	1 (1; 2)	3 (2; 3)	0.006
	SMRT-CO	2 (1; 2)	4 (3; 5)	0.0001
ОНМК (n = 59), Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Глазго	13 (13; 14)	7 (3; 12)	0.0002
	NIHSS	19 (14; 23)	35 (26; 42)	0.0001
	Гусева	24 (19; 26)	12 (3; 16)	0.0004
ОИМ (n = 44), Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Killip	1 (1; 1)	4 (3; 4)	< 0.0001

Таблица 16. Информационная ценность интегральных шкал в оценке исхода заболевания

Группа	Шкалы	AUC (95% ДИ)	Cut off (балл)	Se, % (95% ДИ)	Sp, % (95% ДИ)	p	Сравне ние ROC- кривых
Сепсис (n = 40), ОНМК (n = 59), ОИМ (n = 44)	APACHE II	0.868 (0.782 – 0.929)	> 15	74.51 (60.4 – 88.7)	88.37 (74.9 – 96.1)	< 0.0001	p = 0.033
	SOFA	0.935 (0.865 – 0.976)	> 3	86.27 (73.7 – 94.3)	93.02 (80.9 – 98.5)	< 0.0001	
Сепсис (n = 40)	CRB 65	0.811 (0.61 – 0.936)	> 1	84.62 (54.6 – 98.1)	61.54 (31.6 – 86.1)	0.0001	p = 0.168
	SMRT-CO	0.938 (0.769 – 0.995)	> 2	92.31 (64 – 99.8)	76.92 (46.2 – 95)	< 0.0001	
ОНМК (n = 59)	Глазго	0.849 (0.698 – 0.943)	< 12	73.91 (51.6 – 89.8)	93.75 (69.8 – 99.8)	< 0.0001	p ₁ = 0.556; p ₂ = 0.842; p ₃ = 0.299
	NIHSS	0.878 (0.733 – 0.96)	> 23	86.96 (66.4 – 97.2)	81.25 (54.4 – 96)	< 0.0001	
	Гусева	0.838 (0.685 – 0.936)	< 17	78.26 (56.3 – 92.5)	93.75 (69.8 – 99.8)	< 0.0001	
ОИМ (n = 44)	Killip	0.957 (0.81 – 0.998)	< 1	100 (78.2 – 100)	78.57 (49.2 – 95.3)	< 0.0001	-

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

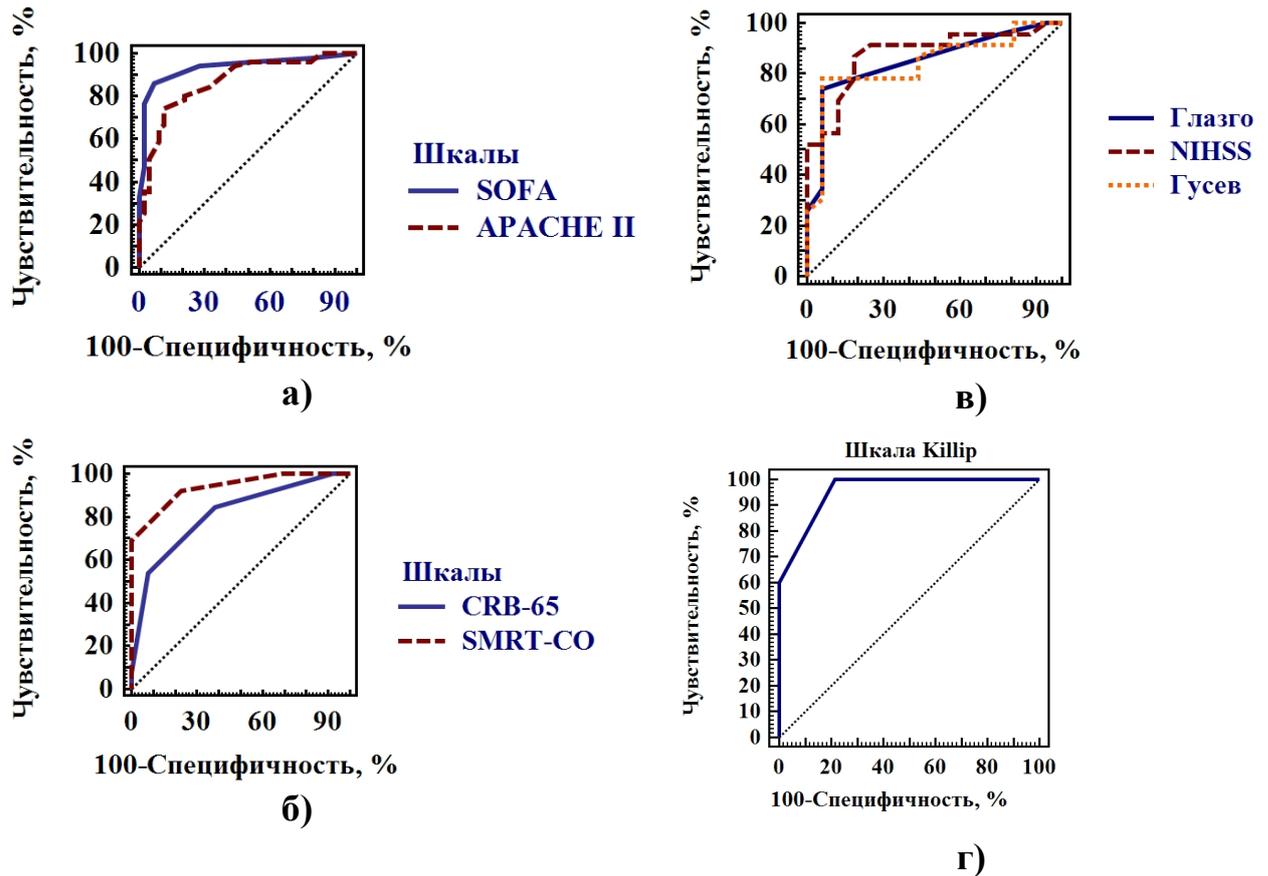


Рис. 13. Сравнение ROC-кривых. Сравнение информативной ценности интегральных шкал в прогнозе исхода заболевания (а – шкалы SOFA и APACHE II; б – шкалы CRB-65 и SMRT-CO; в – шкалы Глазго, NIHSS, Гусева; г – шкала Killip).

Установив, что ЭП сопровождается повышенной летальностью при всех изученных нами критических состояниях – сепсисе, ОНМК и ОИМ, мы посчитали целесообразным определить для каждого из них ОР смерти.

Сопоставление ОР позволяет понять степень риска гибели пациента в случае возникновения ЭП в зависимости от нозологии. Установлено, что ОР 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. 17).

Таблица 17. Относительный риск смерти при развитии феномена эозинопении

Сутки	Группы	Количество эозинофилов	ОР (95% ДИ)	p
1–2	Сепсис	< 220 кл/мкл	3.5 (1.71 – 7.17)	0.0006
	ОНМК	< 150 кл/мкл	1.32 (0.72 0 2.44)	0.37
	ОИМ	< 190 кл/мкл	1.19 (0.64 – 2.2)	0.58
3–5	Сепсис	< 120 кл/мкл	6.65 (1.78 – 24.89)	0.005
	ОНМК	< 140 кл/мкл	3.81 (1.77 – 8.21)	0.0006
	ОИМ	< 90 кл/мкл	6.67 (1.008 – 44.08)	0.047

Примечание. ОР – относительный риск; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

Для проведения многофакторного анализа в модель, состоящей из факторов, возможно влияющих на риск развития неблагоприятного исхода мы включили все критерии ССВР, оценку по шкалам APACHE II и SOFA, КЭ, уровень СРБ и в качестве конфаундеров пол и возраст ($p < 0.0001$ для всей модели), а также оценили влияние специализированных интегральных шкал. При выполнении однофакторного и многофакторного анализа с помощью логистической регрессии были определены независимые прогностические факторы риска развития летального исхода. Так, вероятность развития неблагоприятного исхода увеличивается у пациентов с синдромом ПОН, оцениваемой по шкале SOFA, снижением КЭ, также риск развития смерти был повышен у пациентов женского пола (таблица 18).

Результаты многофакторного анализа специализированных интегральных шкал показали, что ни одна из специализированных интегральных шкал не является независимым фактором риска развития летального исхода по данным многофакторного анализа (табл. 19).

Таблица 18. Результаты многофакторного анализа влияния показателей, входящих в модель на риск развития летального исхода

Показатель	Многофакторный анализ		
	ОШ	95 % ДИ	p
КЭ	1.015	1.002 – 1.028	0.023
СРБ	1.116	0.983 – 1.007	0.433
Мужской пол	0.076	0.01 – 0.597	0.014
Возраст	1.035	0.945 – 1.134	0.46
t тела	1.109	0.299 – 4.111	0.877
Лейкоциты	1.082	0.895 – 1.309	0.417
Палочкоядерные нейтрофилы	1.0003	0.872 – 1.148	0.997
ЧСС	1.015	0.962 – 1.071	0.593
ЧД	1.061	0.837 – 1.346	0.623
pCO ₂	1.067	0.941 – 1.211	0.314
APACHE II	1.092	0.811 – 1.472	0.561
SOFA	2.163	1.211 – 3.863	0.009

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

Таблица 19. Результаты многофакторного анализа влияния специализированных интегральных шкал на риск развития летального исхода

Группы	Шкала	Многофакторный анализ		
		ОШ	95 % ДИ	p
Сепсис	CRB-65	4.774	0.532 – 7.12	0.127
	SMRT-CO	7.519	0.752 – 12.83	0.068
ОНМК	Глазго	1.273	0.834 – 1.943	0.263
	NIHSS	1.175	0.94 – 1.471	0.157
	Гусева	1.075	0.859 – 1.345	0.526
ОИМ	Killip	4.01	0.579 – 10.16	0.163

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

Анализ выживаемости терапевтических больных в зависимости от КЭ показал отчетливую тенденцию к повышению летальности у пациентов с ЭП (рис. 14).

В нашем исследовании к 28-м суткам в группе пациентов с сепсисом при КЭ ≤ 120 кл/мкл летальность составила 87.5% с медианой выживаемости 5.2 суток, среди больных с ОНМК при КЭ ≤ 140 кл/мкл летальность – 82.1% с медианой выживаемости – 4.5 суток, среди пациентов с ОИМ при КЭ ≤ 90 кл/мкл летальность – 91.7% с медианой выживаемости – 4.1 суток (табл. 20).

Таблица 20. Прогноз 28-дневной летальности по уровню эозинопении

Группа	КЭ, кл/мкл	Умершие		Выжившие		Выживаемость, сутки		p	HR	95% ДИ
		n	%	n	%	Me	95% ДИ			
Сепсис	≤ 120	14	87.5	2	12.5	5.2	2.3 – 20.6	0.003	2.637	1.468 – 7.526
	> 120	6	25	18	75	$>$ чем 28	2.7 - $>$ чем 28			0.208
ОНМК	≤ 140	32	82.1	7	17.9	4.5	2.3 – 10.4	0.0001	9.292	4.026 – 21.444
	> 140	3	15	17	85	$>$ чем 28	$>$ чем 28			0.102
ОИМ	≤ 90	11	91.7	1	8.3	4.1	1.2 – 9.4	0.034	3.168	1.903 – 10.809
	> 90	12	37.5	20	62.5	$>$ чем 28	5.5 - $>$ чем 28			0.315

Примечание: HR – от англ. Hazard ratio – отношение опасности/рисков; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

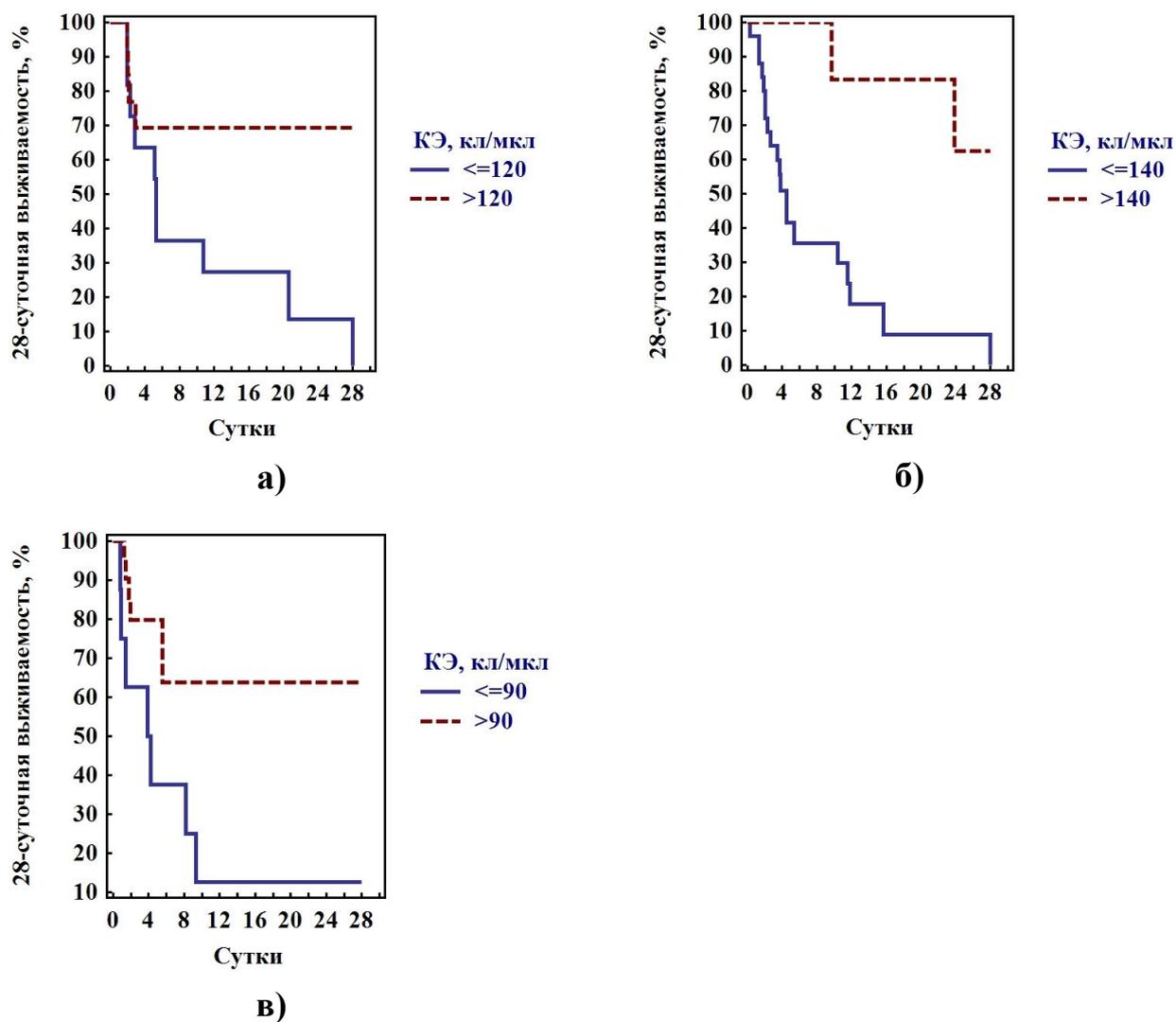


Рис. 14. Кривые Каплана-Майера. 28-суточная выживаемость у пациентов трех групп в зависимости от КЭ (*а* – у пациентов с сепсисом, *б* – у пациентов с ОНМК, *в* – у пациентов с ОИМ).

Для проведения однофакторного и многофакторного анализа с помощью Соx-регрессии мы взяли те же самые критерии, что и при проведении логистической регрессии и определили независимые прогностические факторы, влияющие на продолжительность жизни (таблица 21).

Таблица 21. Результаты Cox-регрессионного многофакторного анализа влияния показателей, входящих в модель на продолжительность жизни

Показатель	Многофакторный анализ		
	HR	95 % ДИ	p
КЭ	1.006	1.001 – 1.011	0.01
СРБ	1.004	0.993 - 1.117	0.31
Мужской пол	0.938	0.325 – 2.701	0.907
Возраст	1.009	0.919 – 1.002	0.06
t тела	1.532	1.173 - 1.751	0.032
Лейкоциты	1.074	0.984 – 1.172	0.114
Палочкоядерные нейтрофилы	1.053	0.972 – 1.14	0.212
ЧСС	1.131	1.119 – 1.142	0.019
ЧД	1.004	0.909 – 1.035	0.71
pCO ₂	1.041	0.991 – 1.093	0.113
APACHE II	1.124	0.963 – 1.312	0.141
SOFA	1.523	1.209 – 1.67	0.004

Примечание: HR – от англ. Hazard ratio – отношение опасности/рисков; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

Результаты Cox-регрессионного многофакторного анализа показали, что о продолжительности жизни можно судить только по 4-м из 12 рассмотренных – снижению КЭ, значениям шкалы SOFA, увеличению температуры тела и ЧСС. Конфаундеры, входящие в модель анализа не влияют на продолжительность жизни у септических больных.

Резюме

Синдром СВР у соматических больных вне зависимости от его природы наряду с классическими клинико-лабораторными проявлениями сопровождается развитием эозинопении. В наибольшей степени абсолютное КЭ снижается при инфекционной природе синдрома. С максимально высокой долей вероятности об инфекционном генезе СВР можно заключать при снижении КЭ менее 80 кл/мкл. Диагностическая значимость КЭ в

определении природы СВР превосходит таковую с СРБ. КЭ было определено как независимый прогностический фактор риска развития сепсиса. Тяжесть сепсиса и синдрома ПОН, а также риск наступления неблагоприятного исхода коррелируют со степенью тяжести эозинопении.

На высокую степень риска неблагоприятного исхода в динамике на 3-5 сутки пребывания в ОРИТ указывает КЭ ≤ 120 кл/мкл. Прогностическая значимость КЭ пациентов с пневмониогенным сепсисом превосходит таковую с СРБ.

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

ГЛАВА 4. ЗНАЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ЭОЗИНОФИЛОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПРИРОДЫ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ, ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ И ПРОГНОЗА У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

4.1. Информационная значимость эозинопении в диагностике генеза системной воспалительной реакции

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

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

Результаты проведенного анализа сравнения здоровых людей и пациентов с хирургической патологией, требующих оперативного вмешательства показали достоверные различия между группами (табл. 22).

Из таблицы видно, что у больных с хирургической патологией, требующей санации очага инфекции наблюдается предельно низкое количество эозинофилов (ЭП) по сравнению со здоровыми лицами. У пациентов с послеоперационным синдромом и признаками ССВР неинфекционного генеза (несептические) наблюдалась тенденция к

снижению абсолютного количества эозинофилов (КЭ), что достоверно отличалось от здоровых людей, но при этом не приводило к развитию ЭП.

Таблица 22. Сравнительная оценка количества эозинофилов между здоровыми людьми и пациентами с хирургической патологией

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

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

Установленное нами статистически значимое снижение КЭ у лиц с острой хирургической патологией и признаками ССВР неинфекционного генеза по сравнению со здоровыми людьми можно объяснить вторичным ответом на общую стрессовую реакцию организма [86], посредством привлечения эозинофилов глюкокортикостероидами (ГКС) в поврежденные ткани [125], поскольку на мембране эозинофилов были обнаружены рецепторы к кортикостероидным гормонам [13; 179]. Наряду с этим имеются исследования, в которых доказано, что связано с ингибцией миграции эозинофилов, а также угнетением эозинофилопоэза под действием ГКС [65; 66].

Изучение абсолютного КЭ, отражающего природу системной воспалительной реакции, показало, что до проведения оперативного вмешательства (1 этап) КЭ у больных с хирургическим сепсисом составило в среднем 7 кл/мкл и оказалось в тридцать раз ниже, чем у несептических больных с синдромом СВР– 215 (табл. 22, рис. 15 а).

Очевидно, столь существенная разница связана с процессом миграции эозинофилов в очаг воспаления под влиянием хемотаксических факторов

различного происхождения, что ведёт к накоплению эозинофилов в инфицированном участке ткани, где они оказывают своё антимикробное действие [58; 99]. Умеренное же снижение КЭ у пациентов с послеоперационным синдромом с признаками ССВР обусловлено их привлечением в зоны операционной травмы. Однако, по-видимому сама клиническая ситуация и патофизиологические изменения в тканях не требовали в данном случае их интенсивного участия в процессе клеточных реакций.

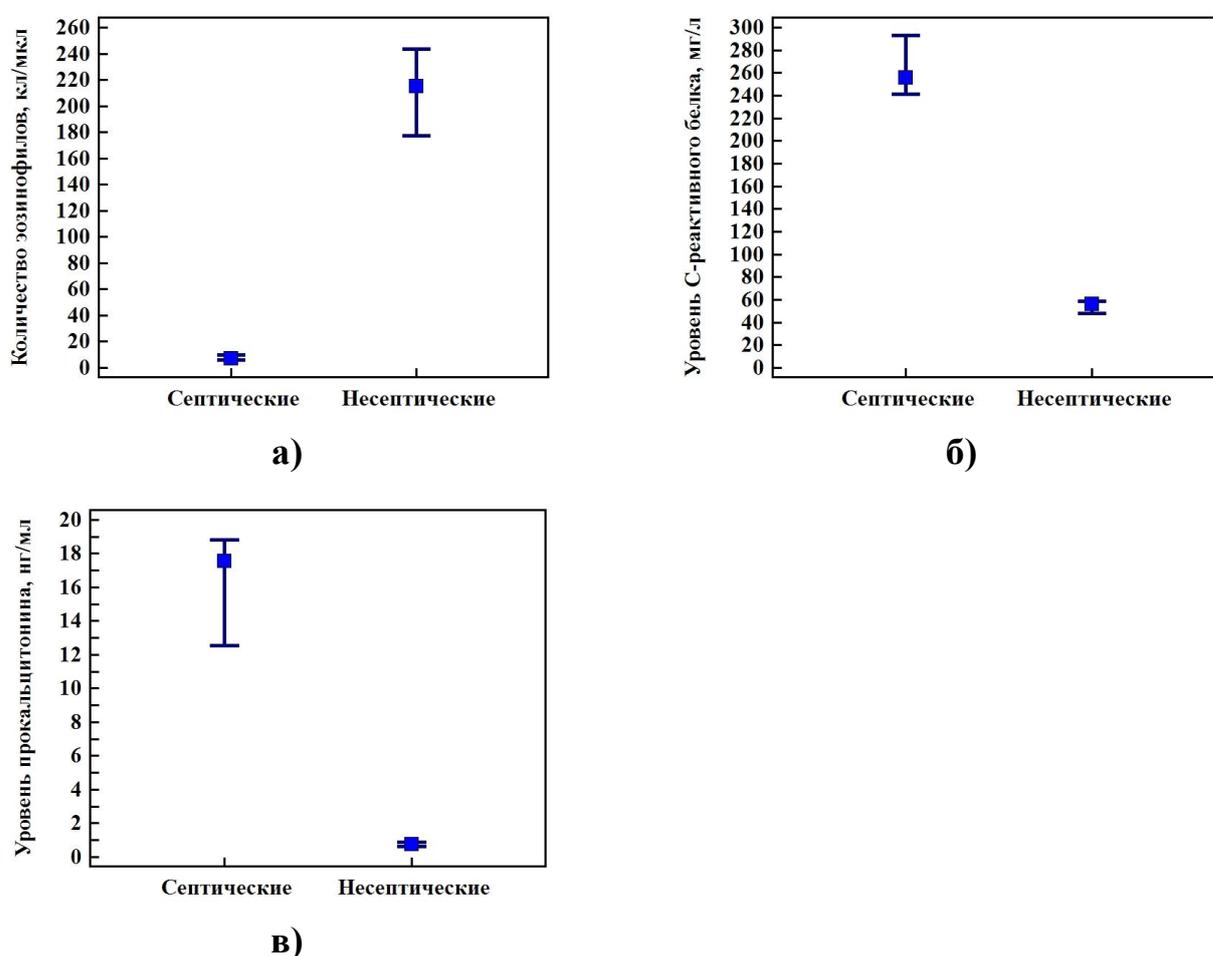


Рисунок 15. Сравнительная оценка биомаркеров до хирургического вмешательства в зависимости от генеза ССВР.

Примечание: квадрат – Me, нижний хвост – Q₂₅, верхний хвост – Q₇₅; а) КЭ; б) уровень СРБ; в) уровень ПКТ.

Уровень С-реактивного белка (СРБ) до оперативного вмешательства также имел статистически значимое различие между пациентами с сепсисом и несептическими больными. Так, у пациентов с сепсисом уровень СРБ в крови составлял 256 (241; 293) мг/л, (Me (Q₂₅; Q₇₅)), а у несептических больных – 58 (46; 62) мг/л, (Me (Q₂₅; Q₇₅)), $p = 0.0001$ (рис. 15 б). Эта же закономерность была отмечена нами у соматических больных, а также в ряде других исследований [81; 84; 89; 92; 181].

Содержание прокальцитонина (ПКТ) в крови до хирургического вмешательства аналогично демонстрировало достоверную разницу между больными с хирургическим сепсисом и несептическими пациентами. Так, у пациентов с сепсисом уровень ПКТ составил 17.55 (12.56; 18.84) нг/мл, (Me (Q₂₅; Q₇₅)), а у несептических больных – 0.76 (0.62; 0.88) нг/мл, (Me (Q₂₅; Q₇₅)), $p < 0.0001$ (рис. 15 в).

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

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

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

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

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

Во-вторых, с максимально высокой долей вероятности об инфекционной природе СВР можно заключать при снижении КЭ менее 20 кл\мкл. Кроме того, сопоставление КЭ у пациентов с пневмониогенным и хирургическим сепсисом указывает на значительно большую потерю эозинофилов из сосудистого русла, у лиц, которым требовалось проведение оперативной санации гнойного очага. Обнаруженная закономерность отражает наличие зависимости выраженности СВР от локализации очага инфекта, которая, в частности, могла бы быть обусловлена и этиологией сепсиса.

Достаточно широкое распространение в клинической практике шкал оценки тяжести послужили побудительным мотивом для вынесения заключения об их информационной ценности в плане предсказания генеза системного воспаления.

С этой целью посредством расчёта чувствительности и специфичности мы установили конкретные количественные значения интегральных шкал, отражающие риск развития сепсиса у хирургических пациентов (табл. 23, рис. 16).

Таблица 23. Информационная ценность интегральных шкал в оценке генеза ССВР

Шкала	AUC (95% ДИ)	Cut off (балл)	Se, % (95% ДИ)	Sp, % (95% ДИ)	p
APACHE II	0.686 (0.541 – 0.809)	> 10	60.61 (42.1 – 77.1)	72.22 (46.5 – 90.3)	0.015
SAPS III	0.79 (0.654 – 0.892)	> 50	72.73 (54.5 – 86.7)	83.33 (58.6 – 96.4)	< 0.0001
SOFA	0.791 (0.655 – 0.892)	> 5	48.48 (30.8 – 66.5)	100 (81.5 – 100)	< 0.0001
PIRO	0.752 (0.611 – 0.862)	> 15	87.88 (71.8 – 96.6)	55.56 (30.8 – 78.5)	0.0003

Примечание. AUC – от англ. Area under the ROC curve (площадь под ROC-кривой); 95%ДИ – 95% доверительный интервал; Cut off – порог отсечения; Se – чувствительность; Sp – специфичность.

Полученные результаты свидетельствуют, что все шкалы, подвергнутые рассмотрению, показывают удовлетворительную диагностическую значимость в оценке генеза ССВР, между тем, уступая в этом плане КЭ и таким популярным биомаркерам как ПКТ и СРБ.

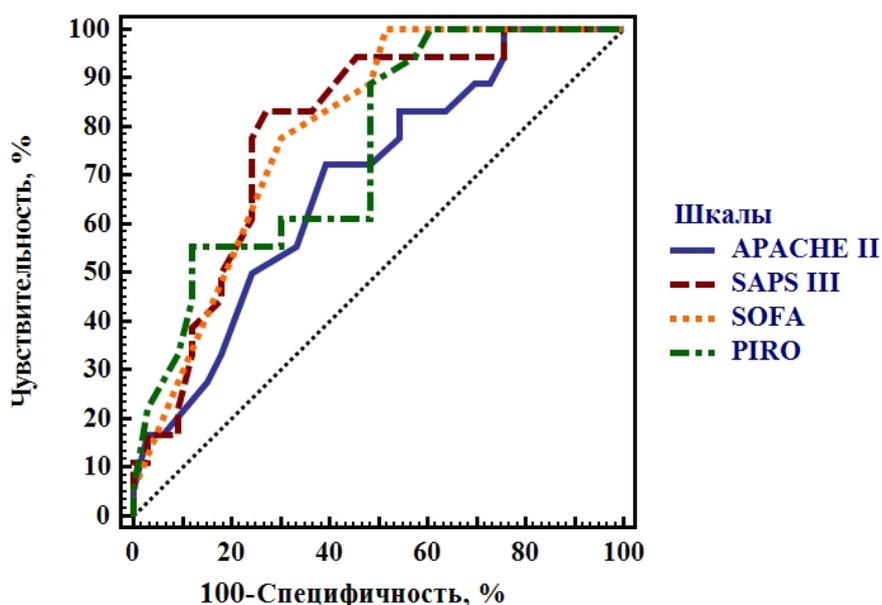


Рисунок 16. Информационная ценность интегральных шкал в оценке генеза ССВР.

Подтверждением тому, являются отмеченные достоверные различия площади под ROC-кривой при сравнении между такими биомаркерами системного воспаления как абсолютное КЭ, уровень ПКТ, СРБ и интегральными шкалами ($p < 0.0001$).

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

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

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

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

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

В-четвертых, время, необходимое для выполнения клинического анализа крови на современных гематологических анализаторах, составляет в среднем от 1 до 3 мин, что намного быстрее, чем при определении уровня СРБ и ПКТ.

Длительность получения результата по ним определяется используемой аппаратурой и может составлять от 30 до 60 мин.

Для проведения многофакторного анализа в модель, состоящей из факторов, предсказывающих развитие сепсиса мы включили оценку по шкалам APACHE II, SOFA, PIRO, SAPS III, КЭ, уровень СРБ, ПКТ и в качестве конфаундеров – пол, возраст и оценку коморбидности по шкале Charlson ($p < 0.0001$ для всей модели) (табл. 24).

Таблица 24. Результаты многофакторного анализа по методу логистической регрессии влияния показателей, входящих в модель на риск развития сепсиса

Показатель	ОШ	95 % ДИ	p
КЭ	1.13	1.04 – 1.23	0.01
СРБ	1.12	0.01 – 2.49	0.294
ПКТ	1.15	0.01 – 4.96	0.253
Мужской пол	2.357	0.681 – 4.357	0.125
Возраст	1.24	0.98 – 1.55	0.113
Charlson	1.14	0.16 – 1.26	0.159
APACHE II	1.44	0.92 – 2.29	0.107
SAPS III	1.14	0.95 – 1.37	0.276
SOFA	1.881	0.969 – 3.654	0.062
PIRO	1.135	0.975 – 1.32	0.102

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

При выполнении многофакторного анализа с помощью логистической регрессии только КЭ было определено как независимый прогностический фактор риска развития сепсиса из представленной модели. Так, вероятность развития сепсиса закономерно увеличивается со снижением КЭ. Конфаундеры, входящие в модель анализа не влияют на риск развития сепсиса.

4.2. Информационная значимость эозинопении в оценке степени тяжести

С клинических позиций особый интерес представляет изменение абсолютного КЭ в зависимости от степени тяжести проявлений системного воспаления. С этой целью был проведен сравнительный анализ КЭ у пациентов с сепсисом ($n = 7$), тяжелым сепсисом ($n = 12$) и септическим шоком ($n = 21$) (табл. 25).

Таблица 25. Сравнение степени тяжести эозинопении при различных формах сепсиса

Показатель	Сепсис ($n = 7$)	Тяжелый сепсис ($n = 12$)	Септический шок ($n = 21$)	p
КЭ, кл/мкл, 1 этап Me (Q_{25} ; Q_{75})	18 (18; 19)	8 (8; 8)	6 (3; 6)	$p_1 = 0.0002$; $p_2 < 0.0001$; $p_3 = 0.0001$
КЭ, кл/мкл, 2 этап Me (Q_{25} ; Q_{75})	34 (22; 42)	13 (12; 14)	5 (5; 7)	$p_1 = 0.0008$; $p_2 < 0.0001$; $p_3 = 0.0002$
SOFA, балл, 2 этап Me (Q_{25} ; Q_{75})	1 (1; 2)	4 (4; 4)	8 (7; 10)	$p_1 = 0.0004$; $p_2 < 0.0001$; $p_3 = 0.0001$

Примечание: p_1 – при сравнении пациентов с сепсисом и тяжелым сепсисом; p_2 – при сравнении пациентов с сепсисом и септическим шоком; p_3 – при сравнении пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

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

Представлялось также важным определение взаимосвязи КЭ с тяжестью состояния и органной дисфункции. При проведении корреляционного

анализа между КЭ, индексами тяжести состояния, характеристиками ССВР и рядом других клинических и биохимических параметров, а также в сопоставлении с информационной значимостью с СРБ были обнаружены следующие закономерности (табл. 26).

Таблица 26. Взаимосвязь КЭ с тяжестью состояния и органной дисфункции

Параметры	КЭ, кл/мкл	
	Spearman (r)	p
Уровень СРБ	-0.815	< 0.0001
Уровень ПКТ	-0.648	< 0.0001
Charlson	-0.365	0.009
APACHE II	-0.416	0.002
SOFA	-0.488	0.0003
SAPS III	-0.565	< 0.0001
PIRO	-0.461	0.0007

Примечание: r – коэффициент корреляции Спирмена.

Была установлена принципиальная схожесть характера корреляционных взаимосвязей КЭ с рядом важных гомеостатических показателей. Отрицательная взаимосвязь между КЭ и содержанием СРБ, ПКТ как маркёров системного воспаления показала, что изменение КЭ может также отражать направленность СВР у хирургических больных.

Снижение КЭ ассоциировалось с тяжестью общего состояния и полиорганной дисфункцией. Обращают на себя внимание корреляционные взаимосвязи КЭ и интегральных шкал (APACHE II, SOFA, SAPS III, PIRO).

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.

4.3. Информационная значимость эозинопении в оценке прогноза исхода сепсиса

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

В результате анализа нами выявлено достоверное различие в КЭ у пациентов с сепсисом в зависимости от исхода. Так, на 1 этапе КЭ среди сепсис-выживших пациентов составило 8 (7; 18) кл/мкл, а среди умерших – 6 (3; 7) кл/мкл. Уровни СРБ и ПКТ умерших и выживших больных уже в период поступления стационар до выполнения оперативного вмешательства также имели достоверные различия, что указывало на их возможность прогнозирования исхода болезни (табл. 27, рис. 17).

Таблица 27. Сравнительная оценка биомаркеров до хирургического вмешательства между группами

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

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

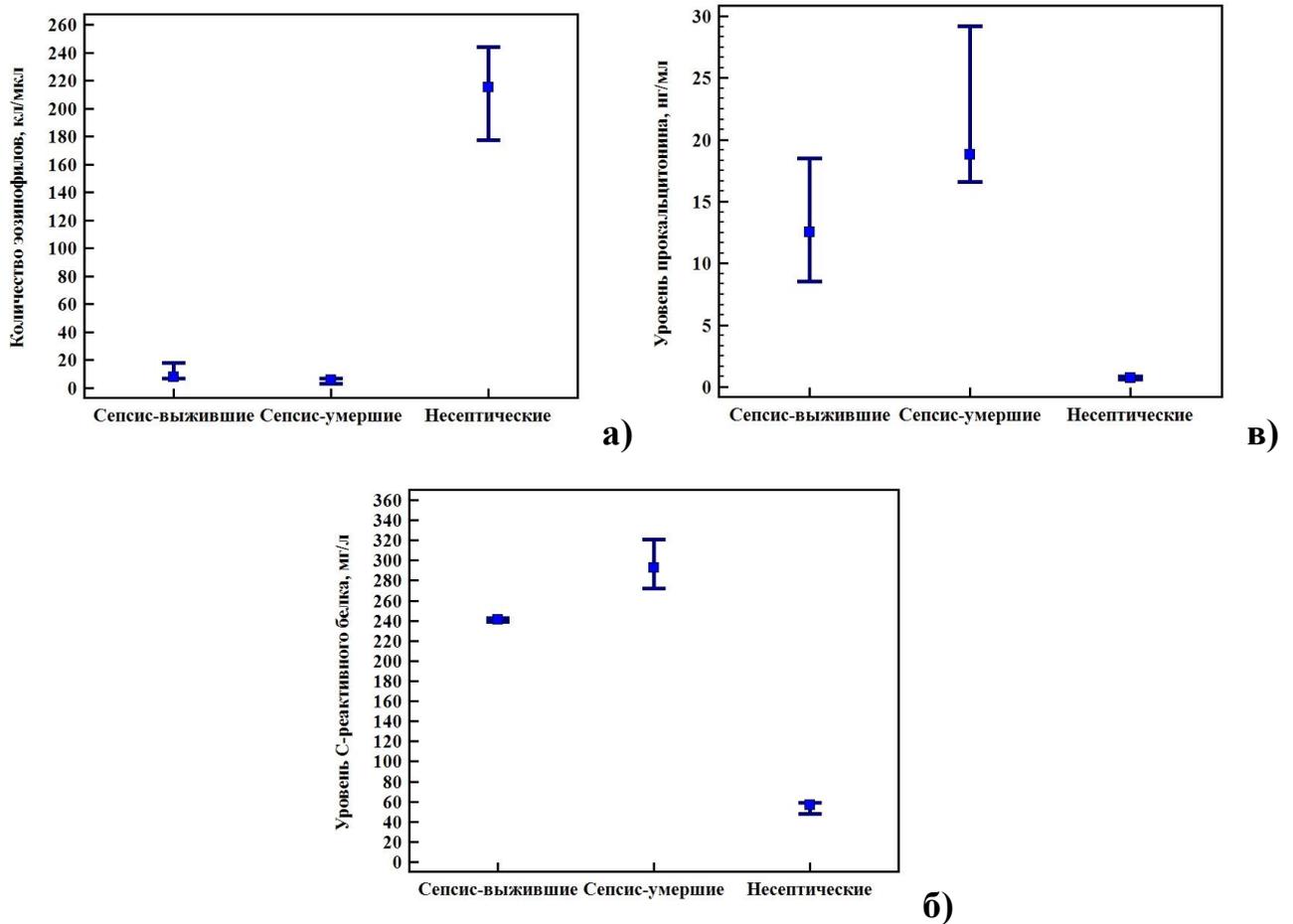


Рисунок 17. Сравнительная оценка биомаркеров до хирургического вмешательства между группами

Примечание: квадрат – Me, нижний хвост – Q₂₅, верхний хвост – Q₇₅; а) КЭ; б) уровень СРБ; в) уровень ПКТ.

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

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

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

В дальнейшем КЭ увеличивалось в обеих популяциях больных вне зависимости от генеза СВР. При этом у пациентов без инфекции на фоне восстановления гомеостаза после операционного стресса и у выживших от сепсиса больных КЭ выравнивалось (сепсис-выжившие – 81 кл/мкл, несептические – 89 кл/мкл). В то время как у сепсис-умерших КЭ оставалось на прежнем уровне – 8 кл/мкл. Далее КЭ увеличивалось у пациентов с благоприятным прогнозом до физиологической нормы через 2-4 недели после хирургического вмешательства (4 и 5 этапы – сепсис-выжившие – 166 кл/мкл и 247 кл/мкл, несептические – 201 кл/мкл и 243 кл/мкл), что статистически отличается (табл. 28, рис. 18). Наши данные динамики КЭ совпадают с имеющимися в литературе [57].

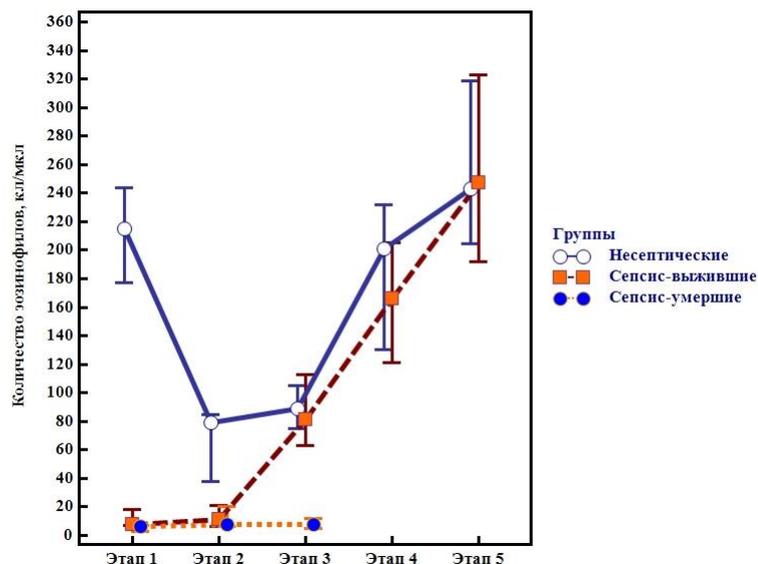


Рис. 18. Динамика КЭ у пациентов трех групп.

Примечание: квадрат/круг – Me, нижний хвост – Q₂₅, верхний хвост – Q₇₅.

После операции наблюдалось уменьшение уровня СРБ до 22 мг/л, в то время как у септических пациентов динамика не имела статистической разницы и оставалась на прежнем уровне у сепсис-выживших - 234 мг/л, у сепсис-умерших - 276 мг/л. В дальнейшем происходило достоверное снижение уровня СРБ до 174 у сепсис-выживших пациентов, в то время как у сепсис-умерших уровень СРБ

остался на прежнем уровне – 273 мг/л (табл. 29, рис. 19а). Данная закономерность была отмечена и в других исследованиях [81; 83; 84; 89; 92; 181].

Таблица 28. Динамика КЭ в трех группах

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

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

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

происходило достоверное снижение уровня ПКТ у сепсис-выживших до 2.57 нг/мл и достоверное увеличение у сепсис-умерших до 32.7 нг/мл (табл. 30, рис. 196).

Таблица 29. Динамика уровня С-реактивного белка в трех группах

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

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

С помощью ROC-анализа, расчёта чувствительности и специфичности мы установили конкретные значения для биомаркеров, указывающие на высокий риск развития неблагоприятного исхода у пациентов на 1, 2 и 3 этапах (табл. 31, рис. 20).

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

Таблица 30. Динамика уровня прокальцитонина трех группах

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

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

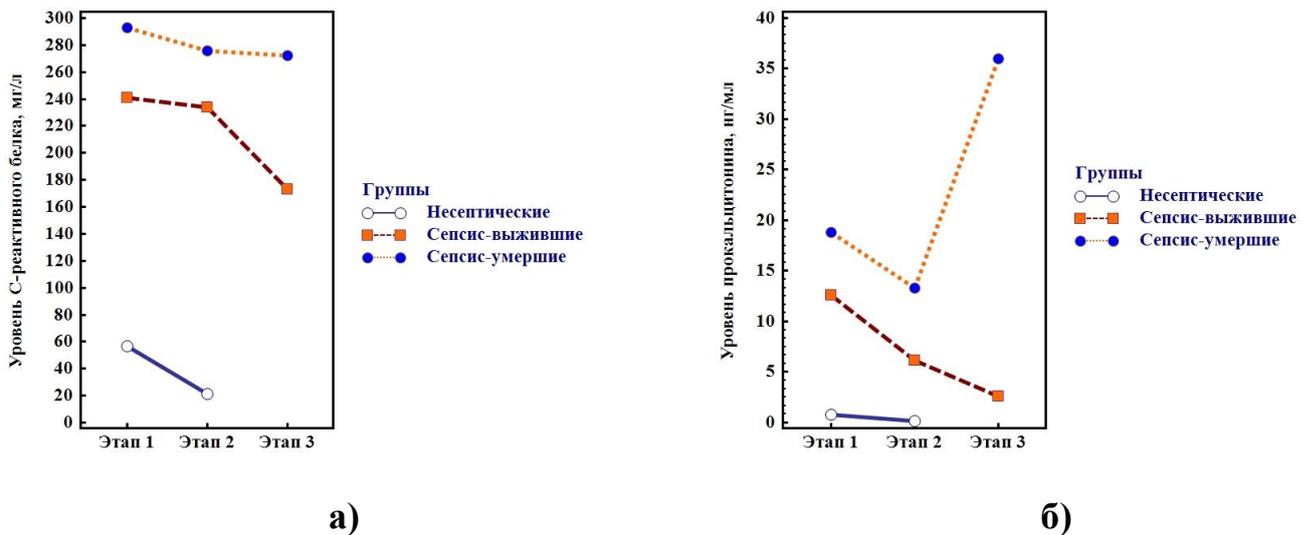


Рис. 19. Динамика биомаркеров у пациентов трех групп.

Примечание: квадрат/круг – Me, нижний хвост – Q₂₅, верхний хвост – Q₇₅; а) уровень СРБ; б) уровень ПКТ.

Таблица 31. Информационная ценность биомаркеров в оценке исхода заболевания

Этап	Биомаркер	AUC (95% ДИ)	Cut off	Se, % (95% ДИ)	Sp, % (95% ДИ)	p	Сравнение ROC-кривых
1	КЭ	0.896 (0.775 – 0.965)	≤ 16 кЛ/мкЛ	100 (80.5 – 100)	68.18 (46.8 – 81.4)	< 0.0001	p ₁ = 0.696; p ₂ = 0.387; p ₃ = 0.634
	СРБ	0.942 (0.82 – 0.991)	> 267 мг/л	82.35 (56.6 – 96.2)	100 (85.2 – 100)	< 0.0001	
	ПКТ	0.9 (0.765 – 0.971)	> 12.56 нг/мл	100 (80.5 – 100)	75 (53.3 – 90.2)	< 0.0001	
2	КЭ	0.728 (0.567 – 0.855)	≤ 22 кЛ/мкЛ	92.31 (64 – 99,8)	57.14 (21.5 – 59.4)	0.004	p ₁ = 0.143; p ₂ = 0.581; p ₃ = 0.351
	СРБ	0.796 (0.584 – 0.931)	> 234 мг/л	77.78 (40 – 97.2)	73.33 (44.9 – 92.2)	0.002	
	ПКТ	0.794 (0.608 – 0.919)	> 4.53 нг/мл	100 (71.5 – 100)	68.42 (43.4 – 87.4)	0.001	
3	КЭ	1.0 (0.923 – 1.0)	≤ 15 кЛ/мкЛ	100 (66.4 – 100)	100 (90.5 – 100)	< 0.0001	p ₁ = 0.143; p ₂ = 0.581; p ₃ = 0.351
	СРБ	1.0 (0.735 – 1.0)	> 199 мг/л	100 (54.1 – 100)	100 (54.1 – 100)	< 0.0001	
	ПКТ	1.0 (0.824 – 1.0)	> 11.19 нг/мл	100 (59 – 100)	100 (73.5 – 100)	< 0.0001	

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

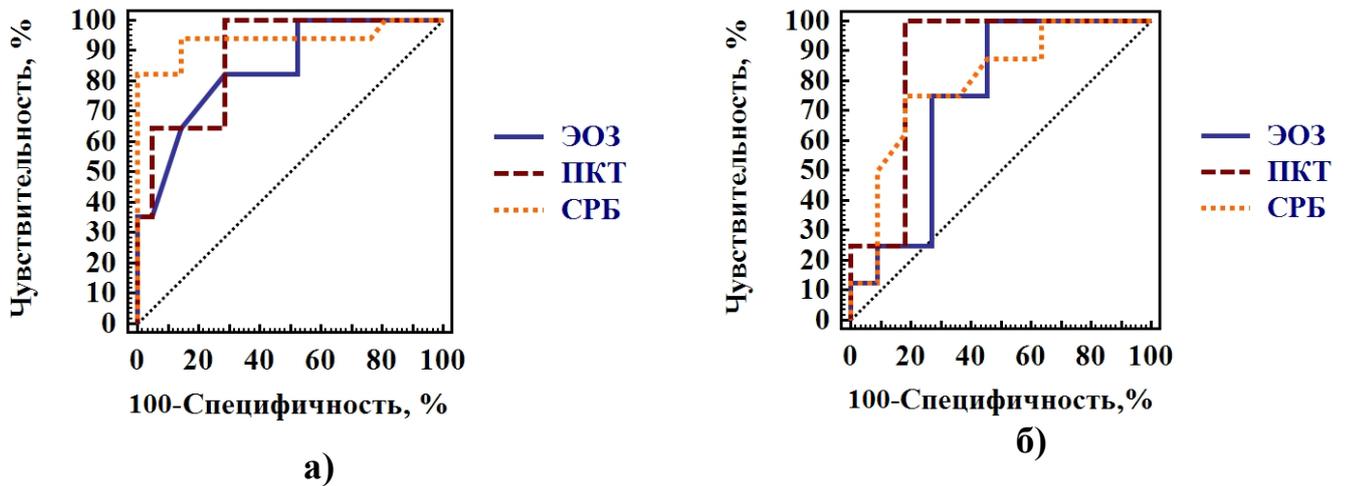


Рисунок 20. Сравнение ROC-кривых. Сравнение информативной ценности биомаркеров в прогнозе исхода (*а* – на 1 этапе; *б* – на 2 этапе).

Мы проанализировали информационную ценность интегральных шкал в прогнозе неблагоприятного исхода у хирургических больных. Помимо оценки по шкалам APACHE II, SAPS III и SOFA, также осуществляли анализ по следующим специализированным шкалам для оценки тяжести пациентов с хирургической патологией: МИП, ИБП, ПИР, PIRO.

С помощью ROC-анализа, расчёта чувствительности и специфичности мы установили конкретные значения оценки тяжести состояния по интегральным шкалам, указывающие на высокий риск развития неблагоприятного исхода у пациентов трех групп на 2 и 3 этапах (табл. 32, рис. 21). Все шкалы обладают хорошей прогностической значимостью, кроме шкалы ИБП.

Таблица 32. Информационная ценность интегральных шкал в оценке исхода заболевания

Этап	Шкала	AUC (95% ДИ)	Cut off (балл)	Se, % (95% ДИ)	Sp, % (95% ДИ)	p
2	APACHE II	0.807 (0.673 – 0.904)	> 22	53.33 (26.6 – 78.7)	100 (90.3 – 100)	0.0001
	SAPS III	0.88 (0.758 – 0.954)	> 58	80 (44.9 – 92.2)	86.11 (70.5 – 95.3)	< 0.0001
	SOFA	0.886 (0.766 – 0.958)	> 5	80 (51.9 – 95.7)	88.89 (73.9 – 96.9)	< 0.0001
	PIRO	0.813 (0.679 – 0.908)	> 27	66.67 (38.4 – 88.2)	91.67 (77.5 – 98.2)	< 0.0001
	МИП*	0.76 (0.549 – 0.907)	> 22	88.89 (51.8 – 99.7)	68.75 (41.3 – 89)	0.009
	ИБП*	0.632 (0.417 – 0.814)	> 9	77.78 (40 – 97.2)	62.5 (35.4 – 84.8)	0.265
	ПИР*	0.819 (0.615 – 0.943)	> 7	77.78 (40 – 97.2)	81.25 (54.4 – 96)	0.0002
3	APACHE II	0.812 (0.612 – 0.937)	> 17	75 (34.9 – 96.8)	94.44 (72.7 – 99.9)	0.011
	SAPS III	0.861 (0.669 – 0.964)	> 51	100 (63.1 – 100)	61.11 (35.7 – 82.7)	< 0.0001
	SOFA	0.823 (0.624 – 0.943)	> 5	62.5 (24.5 – 91.5)	100 (81.5 – 100)	0.002
	PIRO	0.812 (0.612 – 0.937)	> 30	62.5 (24.5 – 91.5)	88.89 (65.3 – 98.6)	0.0006

Примечание. AUC – от англ. Area under the ROC curve (площадь под ROC-кривой); 95%ДИ – 95% доверительный интервал; Cut off – порог отсечения; Se – чувствительность; Sp – специфичность; * - анализ данных шкал проводился на пациентах с перитонитом (n = 30).

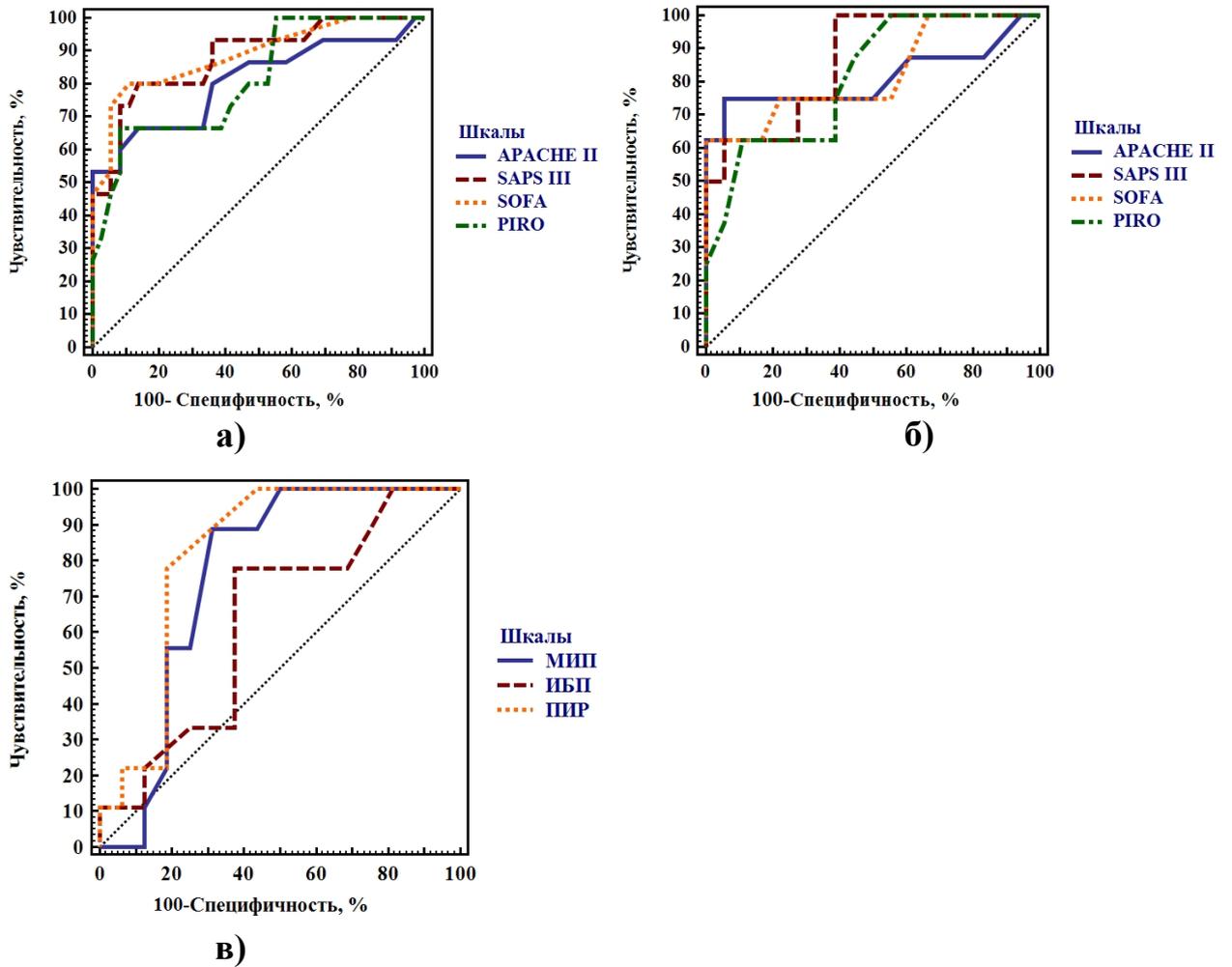


Рис. 21. Сравнение информативной ценности интегральных шкал в прогнозе исхода заболевания (а – шкалы на 2 этапе; б – шкалы на 3 этапе; в – перитонеальные шкалы на 2 этапе)

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

Для проведения однофакторного и многофакторного анализа в модель, состоящей из факторов, возможно влияющих на риск развития неблагоприятного исхода мы включили оценку по шкалам APACHE II, SOFA, PIRO, SAPS III, КЭ,

уровень СРБ, ПКТ и в качестве кофакторов – пол, возраст и оценка коморбидности по шкале Charlson ($p < 0.0001$ для всей модели).

Таблица 33. Результаты многофакторного анализа по методу логистической регрессии влияния показателей, входящих в модель на риск развития летального исхода

Показатель	ОШ	95 % ДИ	p
КЭ	1.192	1.008 – 1.409	0.04
СРБ	1.016	0.999 – 1.034	0.63
ПКТ	1.028	0.99 – 1.07	0.19
Мужской пол	1.32	0.23 – 2.62	0.833
Возраст	1.034	0.986 – 1.084	0.114
Charlson	1.369	0.574 – 3.267	0.479
APACHE II	1.06	0.8 – 1.4	0.418
SAPS III	1.161	1.069 – 1.26	0.0004
SOFA	2.208	1.048 – 4.652	0.037
PIRO	1.193	0.842 – 1.69	0.322
ИБП*	1.259	0.533 – 2.974	0.6
МИП*	1.041	0.902 – 1.201	0.581
ПИР*	1.22	0.954 – 1.569	0.112

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

* - анализ данных шкал проводился на пациентах с перитонитом ($n = 30$).

При выполнении многофакторного анализа с помощью логистической регрессии были определены независимые прогностические факторы риска развития летального исхода у пациентов с сепсисом. Так, вероятность развития неблагоприятного исхода увеличивается у пациентов с более выраженным СПОН, оцениваемым по шкале SOFA, снижением КЭ и тяжелым состоянием, оцениваемым по шкале SAPS III. Перитонеальные шкалы в многофакторном анализе не показали влияния на летальный исход. Конфаундеры, входящие в модель анализа не влияют на риск возникновения смерти (табл. 33).

Анализ выживаемости хирургических больных в зависимости содержания биомаркеров в крови показал отчетливую тенденцию к повышению летальности у пациентов с ЭП, повышенным уровнем СРБ и ПКТ после проведенного хирургического вмешательства (рис. 22).

Таблица 34. Выживаемость пациентов с хирургическим сепсисом по методу Каплана-Мейера

Биомаркер	Значение	Умершие		Выжившие		Выживаемость, сутки		p	HR	95% ДИ
		n	%	n	%	Me	95% ДИ			
КЭ, кл/мкл	≤ 22	15	48.4	16	51.6	28	10 – 28	0.004	6.608	2.401 – 18.181
	> 22	3	10.3	26	89.7	$>$ чем 28	22.2 - $>$ чем 28			
СРБ, мг/л	≥ 234	14	50	14	50	24.8	11.9 – 28	0.006	4.948	1.788 – 13.694
	< 234	4	12.5	28	87.5	$>$ чем 28	25.2 - $>$ чем 28			
ПКТ, нг/мл	≥ 4.53	18	66.7	9	33.3	16	5.6 – 28	< 0.0001	2.863	1.395 – 9.287
	< 4.53	0	0	33	100	$>$ чем 28	28 - $>$ чем 28			

Примечание: HR – от англ. Hazard ratio – отношение опасности/рисков; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

В нашем исследовании к 28-м суткам у пациентов с хирургическим сепсисом при КЭ ≤ 22 кл/мкл летальность составила 48.4% с медианой выживаемости 28 суток, при СРБ ≥ 234 мг/л летальность – 50% с медианой выживаемости – 24.8 суток, при ПКТ ≥ 4.53 нг/мл летальность – 66.7% с медианой выживаемости – 16 суток (табл. 34). При этом отношение риска (HR) возникновения летального исхода у септических пациентов после выполнения операции при КЭ ≤ 22 кл/мкл составило 6.608 по сравнению с септическими больными с КЭ ≥ 22 кл/мкл. Кроме того, значения отношения рисков HR для КЭ является более высокими по сравнению с уровнем СРБ и ПКТ.

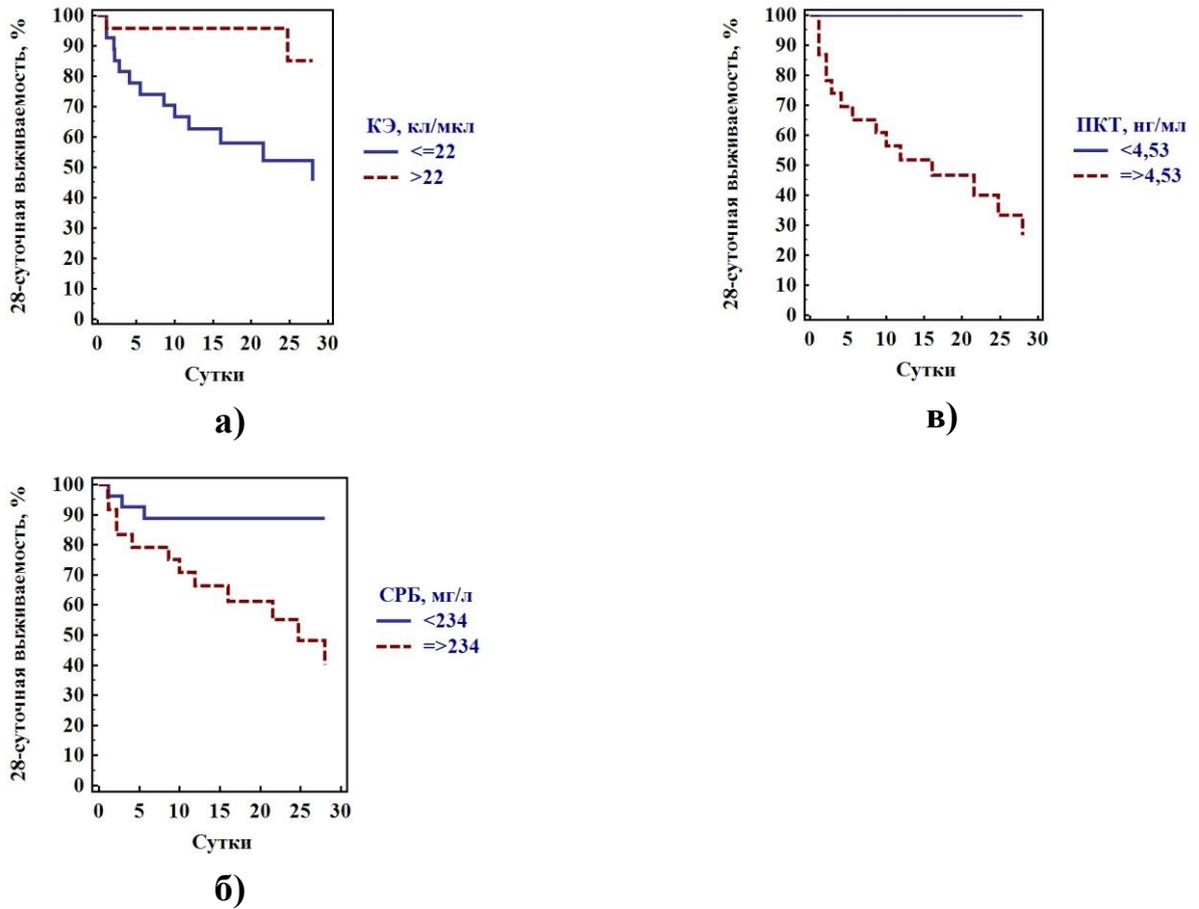


Рис. 22. Кривые Каплана-Майера. 28-суточная выживаемость у пациентов трех групп в зависимости от КЭ (а – КЭ, б – СРБ, в – ПКТ).

Для проведения многофакторного анализа с помощью Соx-регрессии мы взяли те же самые критерии, что и при проведении логистической регрессии и определили независимые прогностические факторы, влияющие на продолжительность жизни (табл. 35).

Таблица 35. Результаты Cox-регрессионного многофакторного анализа влияния показателей, входящих в модель на продолжительность жизни

Показатель	HR	95 % ДИ	p
КЭ	1.01	1.003 – 1.02	0.004
СРБ	1.011	0.958 – 1.044	0.283
ПКТ	1.004	0.994 – 1.014	0.44
Мужской пол	0.842	0.307 – 2.31	0.739
Возраст	1.001	0.962 – 1.042	0.953
Charlson	1.146	0.65 – 1.429	0.855
APACHE II	1.056	0.939 – 1.188	0.363
SAPS III	1.026	0.877 – 1.104	0.784
SOFA	1.47	1.26 – 1.72	< 0.0001
PIRO	1.032	0.902 – 1.18	0.652
ИБП*	1.062	0.735 – 2.11	0.65
МИП*	1.009	0.916 – 1.111	0.856
ПИР*	1.083	0.93 – 1.262	0.309

Примечание: HR – от англ. Hazard ratio – отношение опасности/рисков; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; * - анализ данных шкал проводился на пациентах с перитонитом (n = 30).

Результаты Cox-регрессионного многофакторного анализа показали, что о продолжительности жизни можно судить только по 2-м из 13 рассмотренных – КЭ и значениям шкалы SOFA. Конфаундеры, входящие в модель анализа не влияют на продолжительность жизни у септических больных.

Резюме

Синдром СВР у хирургических больных вне зависимости от его природы наряду с классическими клинико-лабораторными проявлениями сопровождается развитием эозинопении. В наибольшей степени абсолютное КЭ снижается при инфекционной природе синдрома. С максимально высокой долей вероятности об инфекционном генезе СВР можно заключать при снижении КЭ менее 20 кл\мкл. Диагностическая значимость КЭ в определении природы СВР сравнима с ПКТ и СРБ. КЭ было определено как единственный независимый прогностический

фактор риска развития сепсиса. Тяжесть сепсиса и синдрома ПОН, а также риск наступления неблагоприятного исхода коррелируют со степенью тяжести эозинопении.

На высокую степень риска неблагоприятного исхода при поступлении в стационар до хирургического вмешательства указывает $KЭ \leq 16$ кл/мкл. Прогностическая значимость КЭ пациентов с хирургическим сепсисом сопоставима с таковой ПКТ и СРБ.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сепсис остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, из-за ежегодного прироста заболеваемости и сохраняющегося высокого уровня смертности, несмотря на имеющийся скачок в развитии медицины критических состояний. Ранняя диагностика сепсиса, до получения результатов микробиологического исследования, способствует своевременному началу целенаправленной терапии, в том числе антимикробной и снижению летальности.

С этой целью в последнее время во многих исследованиях предпринимались попытки установить связь между системным воспалением и снижением абсолютного количества эозинофилов (КЭ) в периферической крови. Тем не менее, в литературе недостаточно данных по сравнению степени развития эозинопении (ЭП) у пациентов в критическом состоянии с соматической и хирургической патологией, демонстрирующих развитие системной воспалительной реакции (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. Использование в качестве биомаркера сепсиса КЭ позволит повысить достоверность постановки диагноза сепсис, дифференцировать больных с СВР неинфекционного генеза от больных сепсисом, определить тяжесть больных сепсисом и возможность развития летального исхода у пациентов в критическом состоянии, оценить эффективность интенсивной терапии сепсиса. При этом 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 больного и использования дополнительного расходного материала для лаборатории, что экономически выгодно.

Проведя анализ современной литературы, мы подошли к целесообразности оценки клинического значения ЭП у пациентов в критическом состоянии с признаками СВР, с постановкой следующих задач: определить информационную значимость ЭП в диагностике генеза СВР, в оценке общей тяжести состояния и выраженности органной дисфункции и определить информационную значимость динамики КЭ в оценке прогноза исхода.

Для реализации поставленных задач было обследовано 277 пациентов в критическом состоянии, из них 153 пациента с соматической патологией, 63 больных с хирургической патологией и в качестве контрольной группы – 50 здоровых людей. В процессе исследования пациенты были сформированы в группы в зависимости от генеза СВР: группа пациентов с сепсисом и группа пациентов с признаками СВР неинфекционного генеза; в зависимости от исхода каждая группа делилась на подгруппы: выжившие и умершие; и в зависимости от степени тяжести проявлений системного воспаления группа септических больных делилась на подгруппы пациентов с: сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Для реализации декларированной цели и задач исследования осуществляли оценку общей тяжести состояния по шкалам APACHE-II и SAPS III; тяжести органной дисфункции по шкале SOFA. В зависимости от основной нозологии также использовали специализированные шкалы: внебольничной пневмонии (CRB-65, SMRT-CO); ОНМК (National Institutes of Health Stroke Scale, оригинальная шкала (Гусев, Скворцова), Glasgow coma scale); неотложной хирургической патологии - мангеймский индекс перитонита, индекс брюшной полости, прогностический индекс релапаротомий, PIRO score.

В качестве диагностических биомаркеров генеза СВР и прогноза исхода у пациентов в критическом состоянии изучали абсолютное КЭ, уровень С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ). Абсолютное КЭ измеряли гематологическим анализатором «Pentra ABX-60» у пациентов терапевтического профиля, «Cell-Dyn 3700» у пациентов хирургического профиля. Концентрацию СРБ определяли в сыворотке венозной крови у больных терапевтического

профиля биохимическим анализатором «Cobas Integra 400 plus», у пациентов хирургического профиля - иммунохимическим анализатором «AQT90 FLEX». Концентрацию ПКТ в плазме крови определяли с помощью системы иммуноферментного анализа «mini VIDAS».

В результате проведенного нами исследования мы установили, что у пациентов с терапевтической патологией в критическом состоянии, развитие СВР вне зависимости от её природы сопровождается ЭП, которая более выражена при инфекции по сравнению со здоровыми лицами, что показало достоверные различия между группами. У больных с хирургической патологией, требующей санации очага инфекции наблюдалось предельно низкое КЭ по сравнению со здоровыми лицами. У пациентов с послеоперационным синдромом и признаками СВР неинфекционного генеза наблюдалась тенденция к снижению абсолютного КЭ, что достоверно отличалось от здоровых людей, но при этом не приводило к развитию ЭП.

Изучение абсолютного КЭ, отражающего природу СВР, показало, что на момент поступления в стационар КЭ у пациентов с внебольничной пневмонией, осложненной сепсисом оказалось статистически значимо ниже, чем у пациентов с СВР неинфекционного генеза (ОНМК + ОИМ). У больных с хирургическим сепсисом до проведения оперативного вмешательства КЭ оказалось в тридцать раз ниже, чем у несептических больных с синдромом СВР.

Уровень СРБ при поступлении в стационар и до оперативного вмешательства показал достоверную разницу между пациентами с сепсисом и несептическими больными. Содержание ПКТ в крови до хирургического вмешательства аналогично демонстрировало достоверную разницу между больными с хирургическим сепсисом и несептическими пациентами.

КЭ ниже 80 кл/мкл у соматических больных может с приемлемой долей вероятности расценено в качестве маркера ССВР, связанного с инфекцией. При этом величина площади под ROC-кривой для СРБ была чуть ниже, чем при КЭ за счет более низкой специфичности. Можно утверждать, что снижение КЭ наблюдается при таких наиболее распространённых критических состояниях

наблюдаемых в клинике внутренних болезней, как внебольничная пневмония, ОНМК и инфаркт миокарда течение которых осложнилось развитием синдрома СВР. С максимально высокой долей вероятности об инфекционной природе СВР у хирургических больных можно заключать при снижении КЭ менее 20 кл\мкл. В оценке природы СВР у хирургических больных диагностическая ценность для уровня СРБ и ПКТ также была максимальной, однако нижняя граница 95% ДИ специфичности оказалась средней по значимости.

Таким образом, в популяции хирургических пациентов, в отличие от лиц с тяжёлой соматической патологией и проявлениями СВР нами обнаружена более высокая диагностическая значимость всех трёх биомаркёров – КЭ, ПКТ и СРБ. Обнаруженная закономерность отражает наличие зависимости выраженности СВР от локализации очага инфекта, которая, в частности, могла бы быть обусловлена и этиологией сепсиса. Результаты нашего исследования указывают, что определение КЭ может быть использовано с не меньшей надёжностью, чем измерение уровня СРБ и ПКТ в установлении природы СВР.

Полученные результаты свидетельствуют, что такие интегральные шкалы, как APACHE II, SAPS III, SOFA и PIRO, показывают удовлетворительную диагностическую значимость в оценке генеза ССВР, между тем, уступая в этом плане КЭ и таким популярным биомаркёрам как ПКТ и СРБ.

Клиническое значение полученных данных многофакторного анализа, с нашей точки зрения, заключается в том, что сочетание ЭП (КЭ менее 80 кл\мкл) с одышкой и лихорадкой у соматических больных с высокой долей вероятности указывает на наличие сепсиса и требует проведения раннего старта антимикробной терапии совместно с расширением объёма диагностического поиска с целью установления локуса инфекции. При выполнении многофакторного анализа с хирургической популяции только ЭП (КЭ менее 16 кл\мкл) было определено как независимый прогностический фактор риска развития сепсиса. Характерно, что при многофакторном анализе содержание СРБ и ПКТ в крови теряло свою относительно высокую диагностическую значимость.

Суммируя результаты данного этапа исследования, нами было обосновано использование количественного определения эозинофилов для определения природы СВР у критических пациентов различного клинического профиля. Снижение абсолютного количества эозинофилов в периферической крови менее 80 кл/мкл у соматических пациентов и менее 20 кг/мкл у хирургических больных указывает на инфекцию как фактор инициировавший системное воспаление. Нами доказано, что количество эозинофилов имеет не меньшую диагностическую значимость в определении природы системной воспалительной реакции, чем СРБ и ПКТ и значительно лучшую по сравнению с интегральными шкалами

Нами было продемонстрировано, что абсолютное КЭ в периферической крови при поступлении у соматических больных и до, и после оперативного вмешательства у хирургических пациентов коррелировало с тяжестью проявлений сепсиса, органной дисфункцией по шкале SOFA и было достоверно ниже в подгруппах пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком по сравнению с подгруппой пациентов с сепсисом без СПОН.

В результате проведенного корреляционного анализа нами была установлена отрицательная взаимосвязь между КЭ и содержанием СРБ, ПКТ как маркеров системного воспаления, такое изменение КЭ может отражать направленность СВР у соматических и хирургических больных. Снижение КЭ ассоциировалось с интегральными индексами тяжести состояния и ПОН (APACHE II, SOFA, SAPS III, PIRO), специализированными индексами тяжести состояния (CRB-65, SMART-CO, NIHSC, Е.И. Гусева, Killip) характеристиками ССВР и рядом важных гомеостатических показателей. К нашему удивлению, уровень СРБ в отличие от КЭ не коррелировал с индексами специализированных шкал

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.

Суммируя результаты данного этапа исследования, нами было выявлено, что выраженность эозинопении зависит от степени тяжести проявлений

системного воспаления и коррелирует с тяжестью общего состояния и полиорганной дисфункцией.

Динамика в общей популяции соматических пациентов была связана со значимым ростом КЭ у выживших пациентов, в то время как среди умерших существенно не изменялось. Наиболее демонстративным прирост КЭ выглядел у больных с сепсисом, ответивших на проводимую терапию, 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. Между тем 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. Таким образом, выстраивая стратегию прогнозирования по КЭ для пациентов с соматической патологией, можно заключить, что время наиболее надёжного предсказания исхода будет определяться нозологией, лежащей в основе критического состояния: при пневмонии, начиная с 1-2-х суток от момента поступления, а при инфаркте миокарда и ОНМК с 3-5 суток интенсивной терапии. В результате анализа нами выявлено достоверное различие в КЭ у хирургических пациентов с сепсисом в зависимости от исхода.

При динамическом исследовании после выполненного оперативного вмешательства и на фоне проводимой интенсивной терапии КЭ в группах лиц с послеоперационным синдромом и признаками ССВР наблюдалось их значимое уменьшение как системная реакция организма на операционный стресс. В то же время как у септических пациентов КЭ оставалось на прежнем уровне, исходно низком уровне. В дальнейшем КЭ увеличивалось в обеих популяциях больных вне зависимости от генеза СВР. При этом у пациентов без инфекции на фоне восстановления гомеостаза после операционного стресса и у выживших от сепсиса больных КЭ выравнивалось. В то время как у сепсис-умерших КЭ оставалось на прежнем уровне. Далее КЭ увеличивалось у пациентов с

благоприятным прогнозом до физиологической нормы через 2-4 недели после хирургического вмешательства.

У несептических больных терапевтического профиля различия в уровне СРБ между выжившими и умершими не отличались как при поступлении, так и в динамике на 3-5-е сутки, в то время как дальнейшая динамика его содержания в крови у пациентов с сепсисом к 3–5-м суткам терапии совпадала с характером течения болезни и её конечным исходом. Уровни СРБ и ПКТ умерших и выживших хирургических больных уже в период поступления стационар до выполнения оперативного вмешательства также имели достоверные различия, что указывало на их возможность прогнозирования исхода болезни. Таким образом, группа умерших пациентов демонстрировала достоверно более выраженную ЭП и высокие уровни СРБ и ПКТ, в связи с более тяжелым общим состоянием и степенью выраженности СПОН. После операции наблюдалось уменьшение уровня СРБ, в то время как у септических пациентов динамика не имела статистической разницы и оставалась на прежнем уровне. В дальнейшем происходило достоверное снижение уровня СРБ у сепсис-выживших пациентов, в то время как у сепсис-умерших уровень СРБ остался на прежнем уровне.

Динамика изменения уровня ПКТ выглядит следующим образом: после хирургического вмешательства наблюдалось уменьшение у несептических больных, в то время как у септических пациентов имелась тенденция к снижению уровня ПКТ в связи с ликвидацией очага инфекции, однако эта динамика не имела статистически достоверной разницы. В дальнейшем происходило достоверное снижение уровня ПКТ у сепсис-выживших и достоверное увеличение у сепсис-умерших.

В результате проведенного ROC-анализа обнаружено, что статистически значимое разграничение между умершими и выжившими через точку разделения во всех сроках наблюдения, имело место лишь у септических больных. Так, при сепсисе её величина у погибших больных снижалась к 3-м суткам с 220 кл/мкл до 120 кл/мкл. У пациентов с ОИМ и ОНМК значимое различие устанавливалось только на 3-5 сутки пребывания в ОРИТ, менее 140 кл/мкл у больных ОНМК,

менее 90 кл/мкл у пациентов с ОИМ. Таким образом, принципиальным моментом является то, что количественное значение cut off зависело от нозологии и времени от развития критического состояния. На высокий риск летального исхода до хирургического вмешательства указывает КЭ менее 16 кл/мкл с высокой площадью под ROC-кривой, чувствительностью и средней специфичностью, что показало схожие результаты с такими биомаркерами, как ПКТ и СРБ на данном этапе. Более высокой прогностической значимостью обладают показатели КЭ менее 15 кл/мкл, ПКТ и СРБ выполненные в динамике на 3-7 сутки после оперативного вмешательства.

При сопоставлении с СРБ у больных с пневмониогенным сепсисом сбалансированность КЭ по чувствительности и специфичности выглядит более заметной. Так, при поступлении для cut off СРБ величина площади под ROC-кривой была умеренной и исключительно за счёт высокой чувствительности, специфичность же теста оказалась неприемлемо низкой. Между тем в прогнозировании исхода сепсиса по уровню СРБ на 3–5-е сутки от начала терапии информационная ценность с КЭ выравнивалась.

Нами выявлено достоверное различие в интегральных шкалах у пациентов всех групп в зависимости от исхода. Все шкалы обладают хорошей зпрогностической значимостью среди соматической и хирургической популяций. Установлено, что ОР смерти при ЭП повышались как при пневмониогенном и хирургическом 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. Вероятность развития неблагоприятного исхода увеличивается у пациентов со СПОН, оцениваемой по шкале SOFA, тяжелым состоянием, оцениваемым по шкале SAPS III и снижением КЭ, также риск развития смерти был повышен у пациентов женского пола. При этом, ни одна из специализированных интегральных шкал не является независимым фактором риска развития летального исхода по данным многофакторного анализа. Анализ выживаемости терапевтических больных в зависимости от КЭ показал отчетливую тенденцию к повышению летальности у

пациентов с ЭП. Результаты Соx-регрессионного многофакторного анализа показали, что о продолжительности жизни можно судить только по снижению КЭ, значениям шкалы SOFA, увеличению температуры тела и ЧСС.

Суммируя результаты данного этапа исследования, нами был разработан и внедрен дополнительный прогностический маркер летального исхода - снижение количества эозинофилов менее 220 кл/мкл у пациентов с пневмониогенным сепсисом с относительным риском смерти 3.5, менее 16 кл/мкл у хирургических больных с сепсисом, требующих оперативного вмешательства с относительным риском смерти 2.26 при поступлении в ОРИТ и в динамике на 3-5 сутки пребывания в ОРИТ менее 120 кл/мкл у пациентов с пневмониогенным сепсисом, менее 140 кл/мкл у больных ОНМК, менее 90 кл/мкл у пациентов с ОИМ, менее 15 кл/мкл в динамике на 3-7 сутки после выполнения оперативного вмешательства у хирургических больных с сепсисом. Нами доказано, что КЭ имеет схожую прогностическую значимость в определении прогноза исхода по сравнению с СРБ, ПКТ и интегральными шкалами. На основании многофакторного анализа установлено, что ЭП является независимым фактором риска сепсиса и развития летального исхода у больных в критическом состоянии.

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

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

Во-вторых, несмотря на то, что исследование абсолютного КЭ не исключает измерения других показателей, входящих в развёрнутый клинический анализ крови, стоимость данного анализа ниже, чем измерение СРБ в 1.7 раза и в 10 раз по сравнению с ПКТ.

В-третьих, определение абсолютного КЭ может быть выполнено на гематологических анализаторах, которые измеряют лейкоциты в 5 субпопуляциях. Существует достаточно обширный спектр таких анализаторов. В

то время как, прямое количественное определение уровня СРБ и ПКТ нельзя отнести к рутинным анализам, для их выполнения требуются специальное оборудование и наборы реактивов.

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

Таким образом, определение абсолютного количества эозинофилов является более дешевым и простым в использовании, занимает меньшее количество времени для получения результатов по сравнению с СРБ и ПКТ.

ВЫВОДЫ

1. Эозинопения является неотъемлемым признаком критических состояний и позволяет дифференцировать генез системной воспалительной реакции у критических пациентов различного клинического профиля. Так, при инфекционной природе системной воспалительной реакции отмечается более выраженная степень эозинопении, чем при системной воспалительной реакции неинфекционного генеза. При сепсисе на фоне хирургических заболеваний с подлежащим санации очагом инфекта степень эозинопении более выражена, чем при пневмониогенном сепсисе;

2. Выраженность эозинопении у пациентов с сепсисом зависит от степени тяжести проявлений системного воспаления и коррелирует с тяжестью общего состояния и полиорганной дисфункцией;

3. Эозинопения является прогностическим маркером летального исхода у пациентов в критическом состоянии различного клинического профиля (пневмониогенного сепсиса, ОНМК, ОИМ, интраабдоминальном сепсисе);

4. Количество эозинофилов в определении природы системной воспалительной реакции и оценки прогноза исхода имеет сопоставимую высокую информационную ценность с С-реактивным белком, прокальцитонином и лучшую по сравнению с интегральными шкалами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При поступлении в отделение реанимации пациентов с синдромом системной воспалительной реакции без явного клинически манифестированного очага для верификации её природы необходимо выполнить подсчёт количества эозинофилов в периферической крови;

2. Снижение абсолютного количества эозинофилов менее 80 кл/мкл у соматических пациентов и менее 20 кг/мкл у хирургических больных указывает на инфекцию как фактор, инициировавший системное воспаление и требует назначения эмпирической антимикробной терапии и расширение объёма диагностического поиска;

3. В процессе интенсивной терапии сепсиса, инфаркта миокарда и инсульта в качестве маркера, характеризующего ответ на проводимое лечение, следует использовать определение количества эозинофилов в динамике. На высокий риск развития летального исхода указывает снижение количества эозинофилов при пневмониогенном сепсисе менее 120 кл/мкл, ОНМК менее 140 кл/мкл, ОИМ менее 90 кл/мкл, абдоминальном сепсисе менее 15 кл/мкл в динамике на 3-5 сутки пребывания в ОРИТ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЛИ	Гематологический лейкоцитарный индекс
ДИ 95%	Доверительный интервал 95%
ИБП	Индекс брюшной полости
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИЛ	Интерлейкин
КСФ-ГМ	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
КЭ	Количество эозинофилов
ЛИИ	Лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛПУ	Лечебно-профилактическое учреждение
МЗ	Министерство здравоохранения
МИП	Мангеймский индекс перитонита
МКБ-10	Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра
ОИМ	Острый инфаркт миокарда
ОНМК	Острое нарушение мозгового кровообращения
ОРИТ	Отделение реанимации и интенсивной терапии
ОР	Относительный риск
ОШ	Отношение шансов
ПКТ	Прокальцитонин
ПИР	Прогностический индекс релапаротомий

ПОН	Полиорганная недостаточность
СВР	Системная воспалительная реакция
СРБ	С-реактивный белок
ТФОМС	Территориальный фонд обязательного медицинского страхования
ЭДТА	Этилендиаминтетрауксусной кислотой
ЭП	Эозинопения
АССР/SCCM	От англ. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (Американский колледж пульмонологов/Общество специалистов критической медицины)
АРАСНЕ	От англ. Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (шкала оценки острых и хронических функциональных изменений)
AUC	От англ. Area under the ROC curve (площадь под ROC-кривой)
С	Комплимент
CD	От англ. cluster of differentiation (кластер дифференцировки)
CRB-65	От англ. Confusion, Respiratory rate, Blood (нарушение сознания, частота дыхания, систолическое или диастолическое давление, возраст > 65 лет)
Cut off	Порог отсеечения
HLA	От англ. Human Leucocyte Antigens (человеческий лейкоцитарный антиген)
HR	От англ. Hazard ratio (отношение опасности/рисков)
Ig	От англ. immunoglobulin (иммуноглобулин)

Me	Медиана
MPV	От англ. mean platelet volume (средний объем тромбоцитов)
NIHSS	От англ. National Institutes of Health Stroke Scale (шкала национального института здравоохранения инсульта)
NLR	От англ. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (нейтрофил-лимфоцитарное отношение)
p	Вероятность
PAF	От англ. Platelet-activating factor фактор активации тромбоцитов
PaO ₂ /FiO ₂	Коэффициент оксигенации
PDW	От англ. platelet distribution width (относительная ширина распределения тромбоцитов по объему)
PIRO	От англ. predisposition, infection, response and organ dysfunction failure (предрасположенность к инфекции, описывает особенности этиологии и локализации первичного очага, системную реакцию организма и наличие дисфункции)
PRR	От англ. Pattern recognition receptor (паттерн-распознающий рецептор)
Q ₂₅ и Q ₇₅	Нижний и верхний квартили
r	коэффициент корреляции Спирмена.
RANTES	От англ. Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted (хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации)
ROC-анализ	от англ. Receiver Operating Characteristic analysis (анализ зависимости количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно

классифицированных отрицательных примеров).

ROC-кривая	от англ. Receiver Operating Characteristic curve (кривая зависимости количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров)
SAPS	от англ. Simplified Acute Physiology Score III (упрощенная шкала оценки физиологических параметров)
Se	От англ. sensitivity (чувствительность)
SMRT-CO	от англ. systolic blood pressure, multilobar chest radiography involvement, respiratory rate, tachycardia, confusion, and oxugeneration (систолическое давление, мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме органов грудной клетки, частота дыхания, частота сердечных сокращений, нарушение сознания, оксигенация)
SOFA	от англ. Sequential Organ Failure Assessment (шкала оценки последовательной органной недостаточности)
Sp	От англ. specificity (специфичность)
TLR	От англ. Toll-like receptor (толл-подобный рецептор)
TREM-1	От англ. Triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках-1)
TNF	От англ. Tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли)
VCAM-1	От англ. Vascular cell adhesion molecule 1 (васкулярная молекула клеточной адгезии 1)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдоминальная хирургическая инфекция (классификация, диагностика, антимикробная терапия) : российские национальные рекомендации / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанд. – М. : Боргес, 2011. – 99 с.
2. Авдеев, С. Н. Применение шкал оценки тяжести в интенсивной терапии и пульмонологии / С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2001. -№ 1. – С. 77-91.
3. Александрович, Ю. С. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний / Ю. С. Александрович, В. И. Гордеев. – Санкт-Петербург: ЭЛБИ, 2010. - 248 с.
4. Анаев, Э.Х. Эозинофилы и эозинофилии / Э. Х. Анаев // Пульмонология и аллергология. - 2002. - №3. - С.15-18.
5. Бурмасова, П. И. Сравнительный анализ лейкоцитарных индексов клеточной реактивности у больных язвенной болезнью ДПК в стадии обострения, ремиссии и здоровых людей / П. И. Бурмасова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). - 2015. – Т. 5. - № 8. – С. 1113-1114.
6. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике : пособие для врачей / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов [и др.] ; Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. – М. : Атмосфера, 2010. – 106 с.
7. Гельфанд, Б. Р. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. / Б. Р. Гельфанд; под ред. Б. Р. Гельфанда, А. И. Салтанова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – 784 с.
8. Гельфанд, Б.Р. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. / Б. Р. Гельфанд; под ред. Б. Р. Гельфанда, А. И. Салтанова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – 960 с.
9. Гриншпун, Л. Д. Эозинофилы и гиперэозинофилы / Л. Д. Гриншпун, Ю. Е. Виноградова // Терапевт. - 1983. – № 10. – С. 147-153.

10. Гриншпун, Л. Д. Эозинофилы и эозинофилии: научный обзор / Л. Д. Гриншпун, Ю. Е. Виноградова // Медицина и здравоохранение. Терапия. – 1982. - № 1. – С. 51-64.
11. Гусев, Е. И. / Ишемия головного мозга // Е. И. Гусев, В. И. Скворцова – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
12. Гусев, Е. Ю. С-реактивный белок: патогенетическое и диагностическое значение / Е. Ю. Гусев // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 1 (115). – С. 113-121.
13. Джальчинова, В. Б. Эозинофилы и их роль в патогенезе аллергических заболеваний / В. Б. Джальчинова, Г. М. Чистяков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. -№ 5. – С. 42-45.
14. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ : клинические рекомендации / Рабочая группа и комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (8), приложение 1. – С. 415-500.
15. Иммунология в клинической практике: 1-й том издания медицинской электронной библиотеки / под ред. К. А. Лебедева. – Мытищи: Электронная медицинская книга, 1996. – 387 с.
16. Клиническая интерпретация лабораторных исследований / под ред. проф. А. Б. Белевитина. – СПб : Элби, 2006. – 43 с.
17. Лебедев, Н. В. Оценка тяжести состояния больных в неотложной хирургии и травматологии / Н. В. Лебедев. – Москва: Медицина, 2008. – 144 с.
18. Левит, А. Л. Шкала оценки полиорганной дисфункции у хирургических больных / А. Л. Левит, М. И. Прудков, О. В. Коркин, Н. Е. Разжигаева // Анестезиология и реаниматология. - 2000. - №3. - С. 26-28.
19. Назаров, П. Г. Реактанты острой фазы воспаления / П. Г. Назаров. - СПб : Наука, 2001. - 423 с.
20. О переходе органов и учреждений здравоохранения РФ на международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем X

пересмотра : приказ Минздрава РФ от 27 мая 1997 г. № 170 (в ред. Приказа Минздрава России от 12 января 1998 г. № 3)

21. Основы физиологии человека: учебник для высших учебных заведений, в 2-х томах / под ред. акад. РАМН Б. И. Ткаченко. – СПб : 1994. - Т.1. - 567с., Т.2. - 413с.

22. Островский, В. К. Лейкоцитарные индексы в диагностике гнойных и воспалительных заболеваний и в определении тяжести гнойной интоксикации / В. К. Островский, Р. Р. Алимов, А. В. Мащенко // Вест. Хир. - 2003. – № 6. – С. 102-105.

23. Островский, В. К. Некоторые показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации при злокачественных опухолях / В. К. Островский, Л. А. Кишенина, Н. С. Плаксина // Вопросы онкологии. - 2005. – № 51 (5). – С. 567-570.

24. Островский, В. К. Некоторые показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации при туберкулезе, пневмониях, абсцессах и раке легкого / В. К. Островский, Б. М. Асанов, Д. В. Янголенко // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2005. – № 3. – С. 43-46.

25. Патологическая физиология: учебник / под ред. Н. Н. Зайко, Ю. В. Быця. – Изд. 3-е – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 640 с.

26. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В. К. Островский, А. В. Мащенко, Д. В. Янголенко, С. В. Макаров // Клин. лаб. диагностика. - 2006. – № 6 – С. 50-53.

27. Принципы диагностики и лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения : методические рекомендации по ОНМК [Электронный ресурс] / Н. В. Верещагин, З. А. Суслина, М. А. Пирадов [и др.] ; Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М. : Научно-исследовательский институт неврологии РАМН, 2010. – 16 с. – Режим доступа : <http://www.neurology.ru/professional/Met.rekom.pdf>

28. Распространенность сепсиса в ОРИТ / В. А. Руднов, А. Л. Левит, А. А. Белкин [и др.] // Хирургические инфекции: профилактика и лечение (Москва, 29-30 мая 2003) : тез. докл. международной конференции. – Москва, 2003. – С. 32.
29. Руднов, В. А. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования / В. А. Руднов, Д. В. Бельский, А. В. Дехнич // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. - № 4. – С. 294-303.
30. Руднов, В. А. Количественные шкалы оценки тяжести состояния: от популяционного к индивидуальному прогнозу при тяжёлой травме / В. А. Руднов // Интенсивная терапия. – 2001. - № 1. - С. 88.
31. Руднов, В. А. Роль биомаркеров в диагностике, определении прогноза и выборе лечебной тактики у пациентов с сепсисом / В. А. Руднов, А. С. Зубарев, И. Ю. Носков // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 9 (63). – С. 63-73.
32. Руднов, В. А. Сепсис: Современные подходы к диагностике и интенсивной терапии (часть первая) / В. А. Руднов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2010. – № 1. – Т. 7. - С. 48-57.
33. Руководство по гематологии / под ред. А. И. Воробьева. – М. : Медицина, 2003. – т. 2. – 196 с.
34. Савельев, В. С. Выбор лечебной тактики при распространенном перитоните / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, П. В. Подачин [и др.] // Анналы хирургии. – 1998. – № 6. – С.32-36.
35. Светухин, А. М. Системы объективной оценки тяжести состояния больных. Часть 1 / А. М. Светухин, А. А. Звягин, С. Ю. Слепнев // Хирургия. - 2002. - № 9. – С. 57-61.
36. Светухин, А. М. Системы объективной оценки тяжести состояния больных. Часть 2. / А. М. Светухин, А. А. Звягин, С. Ю. Слепнев // Хирургия. - 2002. - № 10. – С. 60-69.
37. Сорока, Н. Ф. Современные представления о роли эозинофилов в организме и гиперэозинофильных синдромах / Н. Ф. Сорока, М. А. Савченко // Медицинские новости. - 1995. – № 3. – С. 17-29.

38. Сперанский, И. И. Общий анализ крови — все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения // И. И. Сперанский, Г. Е. Самойленко, М. В. Лобачева // *Здоровье Украины*. - 2009. - № 6 (19). - С. 51-57.
39. Фассахов, Р. С. Роль эозинофилов при бронхиальной астме / Р. С. Фассахов, С. В. Бойчук, И. М. Рахматуллин // *Терапевт.* - 1992. - № 1. - С. 147-151.
40. Хирургическая инфекция кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации / под ред. В. С. Савельева. - М.: Боргес, 2009. - 91 с.
41. Хирургические инфекции: Практическое руководство / под ред. И. А. Ерюхина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпникова. - Изд. 2-е, перераб. и доп. - М.: Литтерра, 2006. — 736 с.
42. Хэм, А. Гистология / А. Хэм, Д. Кормах ; пер. с англ.- М. : Мир, 1983. - Т. 2. - С. 127-152.
43. Яковлев, М. Ю. Эозинофил-супераффинная клетка крови человека и эндотоксины / М. Ю. Яковлев, А. А. Кубатиев, А. Н. Крупник [и др.] // *Бюл. экспер. биологии и медицины*. - 1989. - № 6. - С. 765-766.
44. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. MacKenzie // *J Chronic Dis*. - 1987. - Vol. 40 (5). - P. 373-383.
45. Absolute eosinophils count as a marker of mortality in patients with severe sepsis and septic shock in an intensive care unit / C. A. Merino, F. T. Martinez, F. Cardemil, J. R. Rodriguez // *J Crit Care*. - 2012. - Vol. 27 (4). - P. 394-399.
46. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study / T. Hranjec, L. H. Rosenberger, B. Swenson [et al.] // *Lancet Infect Dis*. - 2012. - Vol. 12. - P. 774-780.
47. Akuthota, P. Immunoregulatory roles of eosinophils: a new look at a familiar cell / P. Akuthota, H. B. Wang, L. A. Spencer, P. F. Weller // *Clin Exp Allergy*. - 2008. - Vol. 38 (8). - P. 1254-1263.

48. Akuthotaa, P. Eosinophils and Disease Pathogenesis / P. Akuthotaa, P. F. Wellerb // *Semin Hemato.* – 2012. – Vol. 49 (2). – P. 113-119.
49. Amalgamation of procalcitonin, C-reactive protein, and sequential organ failure scoring system in predicting sepsis survival / M. A. Hegazy, A. S. Omar, N. Samir [et al.] // *Anesth Essays Res.* – 2014. – Vol. 8 (3). – P. 296-301.
50. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis / *Crit Care Med.* – 1992. – Vol. 20. – P. 864-874;
51. Angus, D. C. Severe sepsis and septic shock / D. C. Angus, T. Poll // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 840–851.
52. Angus, D. C. The lingering consequences of sepsis: a hidden public health disaster? / D. C. Angus // *JAMA.* – 2010 – Vol. 304. – P. 1833-1834.
53. Angus, D. C. Epidemiology of severe sepsis around the world / D. C. Angus, C. F. Pererira, E. Silva // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* – 2006. – Vol. 6 (2). – P. 207-212. // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* – 2006. – Vol. 6 (2). – P. 207-212.
54. APACHE II: a severity of disease classification system / W. A. Knaus, E. A. Draper, D. P. Wagner [et al.] // *Crit Care Med.* – 1985. – Vol. 13. – P. 818–829.
55. Araszkievicz, A. C-reactive protein correlates with markers of endothelial dysfunction in type 1 diabetic patients / A. Araszkievicz, M. Sobieska, B. Wierusz-Wysocka // *Centr Eur J Immunol.* – 2004. – Vol. 29 (1). – P. 10-14.
56. Bass, G. Behavior of eosinophil leukocytes in acute inflammation: I. Lack of dependence on adrenal function / G. Bass // *J Clin Invest.* – 1985. – Vol. 55. – P. 1229-1236.
57. Bass, G. Behavior of eosinophil leukocytes in acute inflammation: II. Eosinophil dynamics during acute inflammation // *J Clin Invest.* – 1975. – Vol. 56. – P. 870-879.
58. Bass, G. Reproduction of the eosinopenia of acute infection by passive transfer of a material obtained from inflammatory exudates / G. Bass // *Infect Immun.* – 1977. – Vol. 15 (2). – P. 410-416.

59. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States / D. F. Gaieski, J. M. Edwards, M. J. Kallan, B. G. Carr // *Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 41 (5). – P. 1167–1174.
60. Biomarkers predicting sepsis in polytrauma patients: Current evidence / V. Ciriello, S. Gudipati, P. Z. Stavrou [et al.] // *Injury.* –2013. – Vol. 44 (12). – P. 1680-1692.
61. Bloos F. Rapid diagnosis of sepsis / F. Bloos, K. Reinhart // *Virulence.* – 2014. – Vol. 5 (1). – P. 154-160.
62. Bochner, B. S. What targeting the eosinophil has taught us about their role in Diseases / B. S. Bochner, G. J. Gleich // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 126 (1). – P. 16-25.
63. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study) / E. Silva, M. A. Pedro, A. C. B. Sogayar [et al.] // *Crit Care.* – 2004. – Vol. 8. – P. 251–260.
64. Burchardi, H. Economic aspects of severe sepsis: a review of intensive care unit costs, cost of illness and costeffectiveness of therapy / H. Burchardi, H. Schneider // *Pharmacoeconomics.* - 2004. – Vol. 22 (12). – P. 793–813.
65. Bush, R. K. Response to corticosteroids in the hypereosinophilic syndrome / R. K. Bush, M. Geller, W. W. Busse // *Arch Intern Med.* –1978. – Vol. 138. – P. 244.
66. Butterfield, J. H. Effects of glucocorticoids on eosinophil colony growth / J. H. Butterfield, S. J. Askerman // *J Allergy clin Immunol.* –1986. – Vol. 78. – P. 450.
67. Buttermoth, A. E. Eosinophils as mediators antibodydependent damage to schistosomula / A. E. Buttermoth, R. F. Sturrock // *Nature.* – 1975. – Vol. 256. – P. 727-729.
68. Bystrom, J. Analysing the eosinophil cationic protein - a clue to the function of the eosinophil granulocyte / J. Bystrom, K. Amin, D. Bishop-Bailey // *Respiratory Research.* – 2011. – Vol. 12. – P. 10.
69. Capron, M. Role of IgE receptors in effectors function of human eosinophils / M. Capron, H. L. Spiegelberg, L. Prin // *J Immunol.* – 1984. – Vol. 232. – P. 462-468.
70. Capron, M. The second receptor for IgE in eosinophil effector function / M. Capron, C. Grangette, G. Torpier // *Chem Immunol.* – 1989. – Vol. 47. – P. 128-178.

71. Carpenter, L. L. C-reactive protein, early life stress, and wellbeing in healthy adults / L. L. Carpenter, C. E. Gawug, A. R. Tyrka, L. H. Price // *Acta Psychiatr Scand.* –2012. – Vol. 126 (6). – P. 402-410.
72. Changes in the mean platelet volume levels after bloodstream infection have prognostic value / T. Kitazawa, Y. Yoshino, K. Tatsuno [et al.] // *Intern Med.* –2013. – Vol. 52 (13). – P. 1487-1493.
73. Changes of procalcitonin level in multiple trauma patients / M. Wojtaszek, G. Stańkiewicz, K. Torres [et al.] // *Anaesthesiol Intensive Ther.* –2014. – Vol. 46 (2). – P. 78-82.
74. Chaudry, H. Role of Cytokines as a Double-edged Sword in Sepsis / H. CHAUDHR, J. ZHOU, Y. ZHONG [et al.] // *In Vivo.* – 2013. – Vol. 27 (6). – P. 669-984.
75. Cho, S-Y. Biomarkers of Sepsis / S-Y. Cho, J-H. Choi // *Infect Chemother.* – 2014. – Vol. 46 (1). – P. 1-12.
76. Circulating neutrophil counts and mortality in septic shock / J. F. Bermejo-Martín, E. Tamayo, G. Ruiz [et al.] // *Crit Care.* –2014. – Vol. 18 (1). – P. 407.
77. Comparison of the delta neutrophil index with procalcitonin and C-reactive protein in sepsis / H. Kim, Y. Kim, H. K. Lee, K. H. Kim [et al.] // *CD Clin Lab.* –2014. – Vol. 60 (12). – P. 2015-2021.
78. Cooperation between interleukin-5 and the chemokine eotaxin to induce eosinophil accumulation in vivo / P. D. Collins, S. Marleau, B. Griffiths [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1995. – Vol. 182. – P. 1169.
79. Costs Study Group - Latin American Sepsis Institute A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units / A.M.C. Sogayar, F.R. Machado, A. Rea-Neto, A. Dornas, C.M.C. Grion [et al.] // *Pharmacoeconomics.* – 2008. – Vol. 26 (5). – P. 425-434.
80. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia / T. T. Bauer, S Ewig, R Marre [et al.] // *J Intern Med.* –2006. – Vol. 260 (1). – P. 93-101.

81. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients / P. Provoa, L. Coelho, E. Almeida [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. –2005. – Vol. 11 (2). – P. 101-108.
82. C-reactive protein as an indicator of bacterial infection of adult patients in the emergency department / Y. L. Chan, H. C. Liao, P. K. Tsay [et al.] // *Chang Gung Med J*. – 2002. – Vol. 25 (7). – P. 437-445.
83. C-reactive protein kinetics after major surgery / C. Santonocito, I. De Loecker, K. [et al.] // *Anesth Analg*. –2014. – Vol. 119 (3). – P. 624-629.
84. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically III patients / S. M. Lobo, F. R. Lobo, D. P. Bota [et al.] // *Chest*. –2003. – Vol. 123 (6). – P. 2043-2049.
85. CUB-Réa Network: Current epidemiology of septic shock: The CUB-Rea Network. *Am J Respir* / D. Annane, P. Aegerter, M. C. Jars-Guinestre, B. Guidet // *Crit Care Med*. – 2013. – Vol. 168. – P. 165-172.
86. Current epidemiology of septic shock / D. Annane, P. Aegerter, M. C. Jars-Guinestre [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2003. – Vol. 168. – P. 165-172.
87. Dalton A. J. The blood picture during the alarm reaction / A. J. Dalton, H. Selye // *Folia Haemato*. –1939. – Vol. 62. – P. 397-407.
88. Der Mannheimer Peritonitis Index. Ein Instrument zur intraoperativen Prognose der Peritonitis / M. M. Linder, H. Washa, U. Feldmann [et al.] // *Chirurg*. –1987. – Vol. 58 (5). – P. 84-92.
89. Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables / J. L. Reny, A. Vuagnat, C. Ract [et al.] // *CareMedicine*. –2002. – Vol. 30 (3). – P. 529-535.
90. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study / M. Ulla, E. Pizzolato, M. Lucchiari [et al.] // *Critical Care*. – 2013. – Vol. 17. – P. R168.
91. Duration of hypotension prior to initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock / A. Kumar, D. Roberts, K. E. Wood [et al.] // *Crit Care Med*. – 2006. – Vol. 34. – P. 1589-1596.

92. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study, patients / P. Provoa, L. Coelho, E. Almeida [et al.] // *Critical Care*. –2006. – Vol. 10 (2). – P. R63.
93. Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET): Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol / M. A. Puskarich, S. Trzeciak, N. I. Shapiro [et al.] // *Crit Care Med*. – 2011. – Vol. 39. – P. 2066-2071.
94. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program / R. Ferrer, I. Martin-Loeches, G. Phillips [et al.] // *Crit Care Med*. – 2014. – Vol. 42. – P. 1749-1755.
95. Eosinopenia as a diagnostic marker of bloodstream infection in hospitalised paediatric and adult patients: a case-control study / B. A. Wibrow, K. M. Ho, J. P. Flexman [et al.] // *Anaesth Intensive Care*. – 2011. – Vol. 39 (2). – P. 224-230.
96. Eosinopenia as a marker of mortality and length of stay in patients admitted with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / M. Holland, M. Alkhalil, S. Chandromouli [et al.] // *Respirology*. – 2010. – Vol. 15 (1). – P. 165-167.
97. Eosinopenia as a Prognostic Marker in Patients with Peritonitis / T. S. Jagdeesh, A. Mishra, A. Saxena, D. Sharma // // *ISRN Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 2013. - 540948. - 8 p.
98. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units / K. Abidi, I. Khoudri, J. Belayachi [et al.] // *Critical Care*. –2008. – Vol. 12. – P. R59.
99. Eosinopenia of acute infection: production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation / D. A. Bass, T. A. Gonwa, P. Szejda [et al.] // *J Clin Invest*. –1980. – Vol. 65. – P. 1265-1271.
100. Eosinopenia, an early marker of increased mortality in critically ill medical patients / K. Abidi, J. Belayachi, Y. Derras [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2011. – Vol. 37 (7). – P. 1136-1142.

101. 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? / H. Shaaban, S. Daniel, R. Sison [et al.] // *J Crit Care*. – 2010. – Vol. 25 (4). – P. 570–575.
102. Eosinophil Count and Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio as Prognostic Markers in Patients with Bacteremia: A Retrospective Cohort Study / R. Terradas, S. Grau, J. Blanch // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7 (8). – P. E42860.
103. Eosinophil count probably not useful at all in postsurgical septic shock patients / A. Smithson, R. Perello, J. Sobrino [et al.] // *J Trauma*. – 2009. – Vol. 67 (2). – P. P418.
104. Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Intensive Care Units in Mainland China / J. Zhou, C. Qian, M. Zhao [et al.] // *Plos One*. – 2014. – Vol. 9 (9). - e107181. – 8 p.
105. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide populationbased analysis (2006 - 2011) / C. Bouza, T. López-Cuadrado, Z. Saz-Parkinson, J. M. A. Blanco // *BMC Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 14. – P. 717–723.
106. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study / C. Alberti, C. Brun-Buisson, H. Burchard [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2002. – Vol. 28. – P. 108–121.
107. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China / B. Cheng, G. Xie, S. Yao [et al.] // *Crit Care Med*. – 2007. - Vol. 35 (11). – P. 2538–2546.
108. Epidemiology of severe sepsis in intensive care units in the Slovak Republic / R. Záhorec, J. Firment, J. Straková [et al.] // *Infection*. – 2005. – Vol. 33. – P. 122–128.
109. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care / D. C. Angus, W. T. Linde-Zwirble, J. Lidicker [et al.] // *Crit Care Med*. – 2001. - Vol. 29. – P. 1303–1310.
110. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units / C. Brun-Buisson, P. Meshaka, P. Pinton [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2004. - Vol. 30. – P. 580–588.

111. European stroke initiative recommendations for stroke management – update 2003 / The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee // *Cerebrovasc Dis.* – 2003. – Vol. 16. – P. 311-337.
112. Evaluation of eosinopenia as an infection marker in critical care patients / L. T. M. Consuegra, M. S. Casado, S. R. Villar [et al.] // *Medicina Intensiva.* – 2010. – Vol. 34 (4). – P. 246-253.
113. Fever of unknown origin: Discrimination between infectious and non-infectious causes / P. E. Stamatis, V. P. Angelos, G. T. Aphrodite [et al.] // *European Journal of Internal Medicine.* – 2010. – Vol. 21 (2). – P. 137-143.
114. Fukuda, T. Heterogeneity of human eosinophils / T. Fukuda, G. J. Gleich // *J Clin Immunol.* – 1989. – Vol. 83. – P. 369-373.
115. Gartner, L. P. *Color Textbook of Histology* / L. P. Gartner, J. M. Hiatt – Columbus : The McGraw-Hill Companies, 3th ed. – 2006. – 592 p.
116. Gil, H. Value of eosinopenia in inflammatory disorders: an 'old' marker revisited. / H. Gil, N. Magy, F. Mauny, J. L. Dupond // *Rev Med Interne.* – 2003. – Vol. 24. – P. 431-435.
117. Goldstein, L. B. Interrater reliability of the NIH stroke scale / L. B. Goldstein, C. Bertels, J. N. Davis // *Arch. Neurol.* – 1989. – Vol. 46. – P. 660-662.
118. Gosling, P. Serum C-reactive protein in patients with serious trauma / P. Gosling, G. R. Dickson // *Injury.* – 1992. – Vol. 23 (7). – P. 482-486.
119. Gross, R. *The Eosinophils in Physiology and Pathology of the Leukocytes* / R. Gross. - New York : Grune & Stratton Inc, 1962. - P. 1-22.
120. Gruartv, Variations in protein expression related to human eosinophil heterogeneity / Gruartv, J. M. Balloul, L. Prin // *J Immunol.* - 1989. – Vol. 142. – P. 4416-4421.
121. Guclu, E. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices / E. Guclu, Y. Durmaz, O. Karabay // *Afr Health Sci.* – 2013. – Vol. 13 (2). – P. 333-338.
122. Guerra, C. Risk factors for dementia after critical illness in elderly medicare beneficiaries. / C. Guerra, W. T. Linde-Zwirble, H. Wunsch // *Crit Care.* – 2012. – Vol. 16 (6). – P. R233.

123. Haematological profile of typhoid fever / S. N. Khosla, A. Anand, U. Singh [et al.] // *Trop Doct.* –1995. – Vol. 25. – P. 156-158.
124. Henriquez-Camacho, C. Biomarkers for Sepsis / C. Henriquez-Camacho, J. Losa // Hindawi Publishing Corporation *BioMed Research International.* – 2014. – Vol. 2014. – 547818. – 6 p.
125. Hills, A. G. Changes in circulating leukocytes induced by the administration of pituitary adrenocorticotrophic hormone in man. / A. G. Hills, P. H. Forsham, C. A. Finch // *Blood J. Hematol.* –1948. – Vol. 3. – P. 755-768.
126. Ho, K. M. A comparison of eosinopenia and C-reactive protein as a marker of bloodstream infections in critically ill patients: a case control study / K. M. Ho, S. C. Towler // *Anaesth Intensive Care.* – 2009. – Vol. 37 (3). – P. 450-456.
127. Hogan, S. P. Eosinophils in Infection and Intestinal Immunity / S. P. Hogan, A. Waddell, P. C. Fulkerson // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 29 (1). – P. 7-14.
128. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007 / T. Lagu, M. B. Rothberg, M. S. Shieh [et al.] // *Crit Care Med.* – 2012. – Vol. 40. – P. 754-761.
129. Hotchkiss, R. S. The pathophysiology and treatment of sepsis / R. S. Hotchkiss, I. E. Karl // *N Engl J Med.* –2003. – Vol. 348. – P. 138-150.
130. Immunoinflammatory Response in Critically Ill Patients: Severe Sepsis and/or Trauma / M. Surbatovic, M. Veljovic, J. Jevdjic [et al.] // Hindawi Publishing Corporation *Mediators of Inflammation.* – 2013. – Vol. 2013. – 362793. – 11 p.
131. Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster / M. Zambon, M. Ceola, R. Almeida-de-Castro [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2008. – Vol. 23. – P. 455-460.
132. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study / J. Blanco, A. Muriel-Bombin, V. Sagredo [et al.] // *Crit Care.* – 2008. – Vol. 12. – P. R158.
133. Inpatient care for septicaemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals / M. J. Hall, S. N. Williams, C. J. DeFrances, A. Golosinskiy // *NCHS Data Brief.* – 2011. – Vol. – P. 1-8.

134. Interleukin-3 induced response of target cells / M. Aglietta, P. Sanavio, A. Stacchini [et al.] // *Blood*. – 1993. – Vol. 82. – P. 2054.
135. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units / J. L. Vincent, J. Rello, J. Marshall [et al.] for the EPIC II Group of Investigators // *JAMA*. – 2009. – Vol. 302 (21). – P. 2323-2329.
136. Interpretation of C-Reactive Protein Concentrations in Critically Ill Patients / C. Lelubre, S. Anselin, K. Z. Boudjeltia [et al.] // Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International. – 2013 – Vol. 2013. – 124021. – 11 p.
137. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis / T. J. Iwashyna, E. W. Ely, D. M. Smith, K. M. Langa // *JAMA*. – 2010. – Vol. 304 (16). – P. 1787-1794.
138. The expanding role(s) of eosinophils in health and disease / E. A. Jacobsen, R. A. Helmers, J. J. Lee, N. A. Lee // *Blood*. – 2012. – Vol. 120 (19). – P. 3882-3890.
139. Blood eosinophilia & eosinopenia from surgical point of view / G. Jorns // *Medizinische*. – 1958. – Vol. 9. – P. 1196-1198.
140. Haematological profile of typhoid fever / S. N. Khosla, A. Anand, U. Singh, A. Khosla // *Trop Doct*. – 1995. – Vol. 25. – P. 156-158.
141. The epidemiology of, and risk factors for, mortality from severe sepsis and septic shock in a tertiary-care university hospital setting / B. Khwannimit, R. Bhurayanontachai // *Epidemiol Infect*. – 2009. – Vol. 137. – P. 1333-1341.
142. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients / T. Killip, J. T. Kimball // *Am J Cardiol*. – 1967. – Vol. 20 (4). – P. 457-464.
143. Eosinophils: multifunctional and distinctive / H. Kita // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2013. – Vol. 161 (2). – P. 3-9.
144. Eosinophils: multifaceted biologic properties and roles in health and disease / H. Kita // *Immunol*. – 2011. – Vol. 242 (1). – P. 161-177.

145. Kouro, T. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy / T. Kouro, K. Takatsu // *International Immunology*. – 2009. – Vol. 21 (12). – P. 1303-1309.
146. Kvarnhammar, A. M. Pattern-recognition receptors in human eosinophils / A. M. Kvarnhammar, L. O. Cardell // *Immunology*. – 2012. – Vol. 136. – P. 11-20.
147. Le Gall, J.R. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European / J. R. Le Gall, S. Lemeshow, F. Saulnier // *North American multicenter study. JAMA*. – 1993. – Vol. 270. – P. 2957-2963.
148. Lee, H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases / H. Lee // *Korean J Intern Med*. – 2013. – Vol. 28. – P. 285-291.
149. Lim, K.G. Eosinophilia and Eosinophil-Related Disorders In Middleton / K.G. Lim, P.F. Weller // *Allergy: Principles and Practice*. – 5th ed. – Saint Louis : Mosby-Year Book, 1998. – P. 950-956.
150. Lipkin, W. I. Eosinophil counts in bacteremia / W. I. Lipkin // *Arch Intern Med*. – 1979. – Vol. 139. – P. 490-491.
151. López-Collazo, E. Pathophysiology of endotoxin tolerance: mechanisms and clinical consequences / E. López-Collazo, C. del Fresno // *Critical Care*. – 2013. – Vol. 17. – P. 242.
152. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit / C. P. C. de Jager, P. T. L. van Wijk, R. B. Mathoera [et al.] // *Critical Care*. – 2010. – Vol. 14. – P. R192.
153. March, N. C. Antihistaminische und antientzündliche Therapie allergischer Erkrankungen: Cetirizindihydrochlorid / N. C. March, C. Bachert, Z. Leonhardt. – Frankfurt am Main : pmi Verlagsgruppe GmbH, 1993. – P. 7-28.
154. Marshall, J. C. Biomarkers of sepsis / J. C. Marshall, K. Reinhart // *Crit. Care Med*. – 2009. – Vol. 37. – P. 2290-2298.
155. Martin, G. S. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcome / G. S. Martin // *Expert Rev Anti Infect Ther*. – 2012. – Vol. 10. – P. 701–706.

156. Measurs, markers and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the fifth Toronto sepsis roundtable / J. C. Marshall, J-L. Vincent, M. Fink [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31 (5). – P. 1560-1567.
157. MEDUSA Study Group: Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study / F. Bloos, D. Thomas-Rüddel, H. Rüddel [et al.] // *Crit Care.* – 2014. – Vol. 18. – P. R42.
158. Meisner, M. Update on Procalcitonin Measurements / M. Meisner // *Ann Lab Med.* – 2014. – Vol. 34. – P. 263-273.
159. Melamed, A. Sorvillo FJ: The burden of sepsis-associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data / A. Melamed // *Crit Care.* – 2009. – Vol. 13. – P. R28.
160. Meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein for infectious complications in abdominal surgery / M. Adamina, T. Steffen, I. Tarantino [et al.] // *Br J Surg.* – 2014. – Vol. 102 (6). – P. 590-598.
161. Montesanti, M. Trend of circulating eosinophils in healthy children and children suffering from infectious diseases / M. Montesanti, G. Testa, C. Biagi, F. Bartolini // *Minerva Pediatr.* – 1997. – Vol. 49. – P. 179-186.
162. Morgan, J. E. Experimental observations on the eosinopenia induced by acute infection / J. E. Morgan, P. B. Beeson // *Br J Exp Pathol.* – 1971. – Vol. 52. – P. 214-220.
163. Moura, E. B. Relevance of eosinopenia as an early sepsis marker / E. B. Moura, M. O. Maia, J. A. Araújo Neto, F. F. Amorim // *Crit Care.* – 2011. – Vol. 15 (2). – P. P20.
164. Muniz, V. S. Eosinophil crystalloid granules: structure, function, and beyond / V. S. Muniz, P. F. Weller, J. S. Neves // *J Leukoc Biol.* – 2012. – Vol. 92 (2). – P. 281-288.
165. Nargis, W. Procalcitonin versus C-reactive protein: Usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient / W. Nargis, M. Ibrahim, B. U. Ahamed // *Int J Crit Illn Inj Sci.* – 2014. – Vol. 4 (3). – P. 195-199.

166. Nelson, G. E. Biomarkers for Sepsis: A Review with Special Attention to India / G. E. Nelson, V. Mave, A. Gupta // Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International. – 2014. – Vol. 2014. – 264351. – 11 p.
167. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and in-hospital mortality in patients with acute heart failure / T. Murat, E. Erdogan, A. Tasalt [et al.] // CLINICS. –2014. – Vol. 69 (3). – P. 190-193.
168. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in infective endocarditis: in-hospital and long-term clinical results / M. Bozbay, M. Ugur, H. Uyarel [et al.] // J Heart Valve Dis. –2014. – Vol. 23 (5). – P. 617-623.
169. NLCR Biomarkers and Molecular Analysis to Improve Bloodstream Infection Diagnostics in an Emergency Care Unit / A. J. M. Loonen, C. P. C. de Jager, J. Tisserams [et al.] // Plos One. –2014. – Vol. 9 (1). – P. R7.
170. Patient characteristics and costs of severe sepsis and septic shock in Quebec / J. Letarte, C. J. Longo, J. Pelletier [et al.] // J Crit Care. – 2002. – Vol. 17(1). – P. 39-49.
171. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality / A. M. Drewry, N. Samra, L. P. Skrupky [et al.] // Shock. –2014. – Vol. 42 (5). – P. 383-391.
172. Pierrakos, C. Sepsis biomarkers: a review / C. Pierrakos, J-L. Vincent // Critical Care. – 2010. – Vol. 14. – P. R15.
173. Platelets and infections – complex interactions with bacteria / H. Hamzeh-Cognasse, P. Damien, A. Chabert [et al.] // Frontiers in Immunology. –2015. – Vol. 6 (82). – P. 18.
174. Postoperative intra abdominal sepsis requiring reoperation. / J. F. Pusajó, E. Bumachny, G. R. Doglio [et al.] // Arch. Surg. –1993. – Vol. 128 (2). – P. 218-228.
175. Post-operative neutrophilelymphocyte ratio predicts complications following colorectal surgery / E. J. Cook, S. R. Walsh, N. Farooq [et al.] // International Journal of Surgery. –2007. – Vol. 5. – P. 27-30.
176. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial / S. Masson, P. Caironi, E. Spanuth [et al.] // Critical Care. – 2014. – Vol. 18. – P. R6.

177. Prin, L. Eosinophilic lung disease: immunological studies of blood and alveolar eosinophils / L. Prin, M. Capron, P. Gosset // *Clin exp Immunol.* – 1986. – Vol. 63. – P. 242-257.
178. Prin, L. Heterogeneity of human peripheral blood eosinophils: variability in cell density and cytotoxic ability in relation to the level and the origin of hypereosinophilia / L. Prin, M. Capron, A. B. Tonnel // *Int Arch Allergy appl Immunol.* – 1983. – Vol. 72. – P. 336-346.
179. Prin, L. Polinucleare eosinophile et recepteur glucocorticoide / L. Prin, P. Lefebvre, V. Gruart // *Rev fr Allergol.* – 1990. – Vol. 30 (2). – P. 83-85.
180. Procalcitonin levels within 48 hours after burn injury as a prognostic factor / H. S. Kim, H. T. Yang, J. Hur [et al.] // *Ann Clin Lab Sci.* – 2012. – Vol. 42 (1). – P. 57-64.
181. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis / G. P. Castelli, C. Pognani, M. Cita [et al.] // *Minerva Anestesiologica.* – 2006. – Vol. 72 (1-2). – P. 69-80.
182. Prognosis Value of the C-reactive protein level in the head injury / D.G. Lee, K. S. Lee, J. J. Shim [et al.] // *J Kor Neurotraumatol Soc.* – 2005. – Vol. 1 (1). – P. 57-60.
183. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis / J. Garnacho-Montero, M. J. Huici-Moreno, A. Gutiérrez-Pizarra [et al.] // *Critical Care.* – 2014. – Vol. 18. – P. R116.
184. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes / N. B. Akilli, M. Yortanli, H. Mutlu [et al.] // *Am J Emerg Med.* – 2014. – Vol. 32 (12). – P. 1476-1480.
185. Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. Liu, L. Su, G. Han [et al.] // *Plos One.* – 2015. – Vol. 10 (6). – P. R15.
186. Provoa, P. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study / P. Provoa, A. M. Teixeira-Pinto, A. H. Carneiro // *Crit Care.* – 2011. – Vol. 15 (4). – P. R169.

187. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003 / V. Y. Dombrovskiy, A. A. Martin, J. Sunderram, H. L. Paz // *Crit Care Med.* – 2007. – Vol. 35. – P. 1244–1250.
188. Rello, J. Management of Sepsis: The PIRO Approach / J. Rello, E. Díaz, A. Rodríguez. - Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2009. - 163 p.
189. Role of inflammation in cardiovascular disease: how to use C-reactive protein in clinical practice / J. S. Zebrack, B. D. Mohanty, S. S. Martin [et al.] // *Prog Cardiovasc Nurs.* – 2002. – Vol. 17 (4). – P. 174-185.
190. Role of the eosinophil count in discriminating the severity of community-acquired pneumonia in HIV-infected patients / R. Perelló, O. Miró, J. M. Miró [et al.] // *Critical Care.* – 2008. – Vol. 12. – P. R425.
191. Rosenberg, H. F. Eosinophil-derived Neurotoxin RNase 2: connecting the past, the present and the future / H. F. Rosenberg // *Curr Pharm Biotechnol.* – 2008. – Vol. 9 (3). – P. 135-140.
192. Rotenberg, M. E. Eosinophils cocultured with endothelial cells have increased survival and functional properties / M. E. Rotenberg, W. F. Owen, D. S. Silberstein // *Science.* – 1987. – Vol. 237. – P. 645-647.
193. Rowland, T. Procalcitonin: potential role in diagnosis and management of sepsis / T. Rowland, H. Hilliard, G. Barlow // *Adv Clin Chem.* – 2015. – Vol. 68. – P. 71-86.
194. Sabry, A. Nucleated red blood cells and eosinopenia as a high risk mortality marker in patients of the intensive care units / A. Sabry, A. A. Allah, L. Salama // *Report and Opinion.* – 2012. – Vol. 4 (3). – P. 31-38.
195. Samraj, R. S. Role of biomarkers in sepsis care / R. S. Samraj, B. Zingarelli, H. R. Wong // *Shock.* – 2013. – Vol. 40 (5). – P. 358-365.
196. SAPS 3 — From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission / R. P. Moreno, P. G. H. Metnitz, E. Ameidal [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2005. – Vol. 31. – P. 1345-1355.
197. SAPS 3 Investigators. SAPS 3. From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description / P. G. Metnitz,

- R. P. Moreno, E. Almeida [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2005. – Vol. 31. – P. 1336-1344.
198. SAPS 3 Investigators. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response / R. P. Moreno, B. Metnitz, L. Adle [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2008. – Vol. 34. – P. 496-504.
199. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference 2001 / M. M. Levy, M. P. Fink MP, J. C. Marshall [et al.] // *Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – P. 1250-1256.
200. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward / A. Esteban, F. Frutos-Vivar, N. D. Ferguson [et al.] // *Crit Care Med.* – 2007. – Vol. 35 (5). – P. 1284 – 1289.
201. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study / J. L. Vincent, Y. Sakr, C. L. Sprung [et al.] // *Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 34 (2). – P. 344-353.
201. Sepsis-related deaths in Brazil: an analysis of the national mortality registry from 2002 to 2010 / U. L. Taniguchi, A. L. Bierrenbach, C. M. Toscano [et al.] // *Crit Care Med.* – 2014. – Vol. 18 (6). – P. 608-615.
203. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis / E. Voulounalou, E. Plessa, D. Karageorgopoulos [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2011. – Vol. 37. – P. 747.
204. Sevitt, S. The spleen and blood eosinopenia / S. Sevitt // *J Clin Pathol.* –1955. – Vol. 8. – P. 42-46.
205. Shamri, R. Eosinophils in innate immunity: an evolving story / R. Shamri, J. J. Xenakis, L. A. Spencer // *Cell Tissue.* – 2011. – Vol. 343 (1). – P. 57-83.
206. Shen, H. N. Epidemiologic trend of severe sepsis in Taiwan from 1997 through 2006 / H. N. Shen, C. L. Lu, H. H. Yang // *Chest.* – 2010. – Vol. 138. – P. 298–304.
207. Shi H. Z. Eosinophils function as antigen-presenting cells / H. Z. Shi // *Journal of Leukocyte Biology.* – 2004. – Vol. 76. – P. 520-527.

208. Significance of serum procalcitonin as biomarker for detection of bacterial peritonitis: a systematic review and meta-analysis / S-k. Yang, L. Xiao, H. Zhan [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. –2014. – Vol. 14. – P. 452.
209. Simon, C. E. *A Manual of Clinical Diagnosis* / C. E. Simon. – London : Henry Kimpton, 1922. – 53 p.
210. SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired / P. G. P. Charles, R. Wolfe, M. Whitby [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2008. – Vol. 47. – P. 375-384.
211. Smithson, A. Is eosinopenia a reliable marker of sepsis? / A. Smithson, R Perelló, J. M. Nicolas // *Crit Care*. – 2009. – Vol. 13 (3). – P. 409.
212. Spencer, L. A. Eosinophils and Th2 immunity: contemporary insights / L. A. Spencer, P. F. Weller // *Immunol Cell Biol*. – 2010. – Vol. 88 (3). – P. 250-256.
213. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 / R. P. Dellinger, M. M. Levy, A. Rhodes [et al.] // *Crit Care Med*. – 2013. – Vol. 42 (2). – P. 580-637.
214. Teasdale, G. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale / G. Teasdale, B. Jennett // *Lancet*. –1974. – Vol. 2. – P. 81-84.
215. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis / X. Zhang, D. Liu, Y-N. Liu [et al.] // *Critical Care*. – 2015. – Vol. 19. – P. 323.
216. The epidemiology of sepsis in Colombia: a prospective multicenter cohort study in ten university hospitals / F. Rodríguez, L. Barrera, G. Rosa [et al.]. // *Crit Care Med*. – 2011. – Vol. 39. – P. 1675–1682.
217. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 / G. S. Martin, D. M. Mannino, S. Eaton, M. Moss // *N Engl J Med*. – 2003. – Vol. 348. – P. 1546-1554.
218. The Frequency and Clinical Significance of Thrombocytopenia Complicating Critical Illness. A Systematic Review / P. Hui, D. J. Cook, W. Lim [et al.] // *Chest*. – 2011. – Vol. 139 (2). – P. 271-278.

219. The Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in Patients with Community-Acquired Pneumonia / C. P. C. de Jager, P. C. Wever, E. F. A. Gemen [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7 (10). – P. e46561.
220. The relationship between blood pressure and C-reactive protein in the multi-ethnic study of atherosclerosis / S. G. Lakoski, M. Cushman, W. Palmas [et al.] // MESA. – 2005. – Vol. 46 (10). – P. 1869-1874.
221. The utility of procalcitonin in critically ill trauma patients / J. V. Sakran, C. P. Michetti, M. J. Sheridan [et al.] // J Trauma Acute Care Surg. –2012. – Vol. 73 (2). – P. 413-418.
222. Thrombocytopenia in Staphylococcus aureus Bacteremia: Risk Factors and Prognostic Importance Original Article / A. Gafter-Gvili, N. Mansur, A. Bivas [et al.] // Mayo Clin Proc. –2011. – Vol. 86 (5). – P. 389-396.
223. Trend of circulating eosinophils in healthy children and children suffering from infectious diseases / M. Montesanti, G. Testa, C. Biagi [et al.] // Minerva Pediatr. – 1997. – Vol. 49. – P. 179-186.
224. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/ failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study / J. L. Vincent, A. Mendonca, F. Cantraine [et al.] // Crit Care Med. – 1998. – Vol. 26. – P. 1793–1800.
225. Usefulness of blood cultures in the management of febrile patients in long-term care facilities / R. Raz, Y. Ben-Israel, D. Gronich [et al.] // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2005. – Vol. 24. – P. 745-748.
226. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict in-hospital outcomes in infective endocarditis / O. Turak, F. Özcan, A. İşleyen [et al.] // Can J Cardiol. –2013. – Vol. 29 (12). – P. 1672-1678.
227. 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 / T. Shozushima, G. Takahashi, N. Matsumoto [et al.] // J Infect Chemother. – 2011. – Vol. 17 (6). – P. 764-769.

228. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study / S. Endo, Y. Suzuki, G. Takahashi [et al.] // *J Infect Chemother.* – 2012. – Vol. 18 (6). – P. 891-897.
229. Utility of Eosinophil Count as Predictor of Bacteremia / M. J. Setterberg, W. Newman, A. Potti [et al.] // *CID.* – 2004. – Vol. 38. – P. 460-461.
230. Value of eosinopenia in inflammatory disorders: an 'old' marker revisited / H. Gil, N. Magy, F. Mauny [et al.] // *Rev Med Interne.* –2003. – Vol. 24. – P. 431-435.
231. Value of soluble TREM-1, procalcitonin and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study / L. Su, B. Han, C. Liu [et al.] // *BMC Infectious Diseases.* –2012. – Vol. 12. – P. 157.
232. Vincent, J. L. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you... / J. L. Vincent // *Crit Care Med.* – 1997. – Vol. 25. – P. 372-374.
233. Vincent, J. L. Increasing awareness of sepsis: World Sepsis Day / J. L. Vincent // *Critical Care.* – 2012. – Vol. 16. – P. R152.
234. Wacker, C. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis / C. Wacker, A. Prkno, F. M. Brunkhorst, P. Schlattmann // *Lancet Infect Dis.* –2013. – Vol. 13 (5). – P. 426-435.
235. Wardlaw, A. J. Eosinophils in the 1990s: New perspectives on their role in health and disease/ A. J. Wardlaw // *Postgrad Med J.* – 1994. – Vol. 70. – P. 536-552.
236. Weinberg, A. G. Neonatal blood cell count in health and disease. II. Values for lymphocytes, monocytes, and eosinophils / A. G. Weinberg, C. R. Rosenfeld, B. L. Manroe, R. Browne // *J Pediatr.* –1985. – Vol. 106. – P. 462-466.
237. Weller, P. F. The human eosinophil: roles in host defense and tissue injury / P. F. Weller, E. J. Goetzl // *American Journal of Pathology.* – 1980. – Vol. 100 (3). – P. 723-821.
238. Xanthou, M. Leucocyte blood picture in ill new-born babies / M. Xanthou // *Arch Dis Child.* –1972. – Vol. 47. – P. 741-745.

239. Zahorec, R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill / R. Zahorec // Bratisl. Lek. Listy. – 2001. – Vol. 102 (1). – P. 5-14.
240. Zappert, J. Ueber das vorkommen der eosinophilen zellen in menschlichen blute/ J. Zappert // Z Klin Med. – 1983. – Vol. 23. – P. 227-308.
241. Zhang, Z. C-reactive protein as a predictor of mortality in critically ill patients: ameta-analysis and systematic review / Z. Zhang, H. Ni // Anaesthesia and Intensive Care. –2011. – Vol. 39 (5). – P. 854-861.
242. Zrinski, R. T. Eosinophil cationic protein – current concepts and controversies / R. T. Zrinski, S. Dodig // Biochemia Medica. – 2011. – Vol. 21 (2). – P. 111-121.