

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Руднов Владимир Александрович**

Официальные оппоненты:

Орлов Юрий Петрович - доктор медицинских наук, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии

Плоткин Леонард Львович - доктор медицинских наук, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры факультетской хирургии

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2015 г. в 10-00 на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.01, созданного на базе Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации» по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России по адресу 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, с текстом автореферата - на сайте УГМУ www.usma.ru и на сайте ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации www.vak2.ed.gov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2015 г.

Ученый секретарь совета
Д 208.102.01,
доктор медицинских наук, профессор



**Руднов
Владимир Александрович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Сепсис остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины (A. Kumar, 2006 et al.; M. S. Hall et al., 2011; F. Rodriguez et al., 2011; G. S. Martin, 2012; J. Zhou et al., 2014), из-за ежегодного прироста заболеваемости (J. L. Vincent, 2012) и сохраняющегося высокого уровня смертности (T. Lagu et al., 2012; G. S. Martin, 2012; D. C. Angus et al., 2013; C. Bouza et al., 2014; U. L. Taniguchi et al., 2014), 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 (A. Kumar, 2006 et al.; M. Zambon et al., 2008; M. A. Pusharich et al., 2011; F. Bloos et al., 2014).

В последнее время с целью ранней диагностики сепсиса сделана попытка использования ряда биомаркёров (J. C. Marshal, 2009). К настоящему времени в качестве биомаркёров сепсиса рассмотрено около двухсот различных эндогенных субстанций (C. Pierrakos et al., 2010). Однако, согласно позиции отдельных экспертов, ни один из них на сегодняшний день не может претендовать на роль общепризнанного, идеального биомаркёра сепсиса (R. P. Dellinger et al., 2013). Тем не менее, некоторые из них получили неплохие аттестации специалистов и используются в повседневной клинической практике.

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. 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 (K. Abidi et al., 2008; K. M. Ho et al., 2009 и V. A. Wibrow et al., 2011). В то время как

результаты других работ не позволяют аргументировать способность количества эозинофилов дифференцировать иницирующий синдром СВР фактор и прогнозировать летальный исход (R. Perello et al., 2008; A. Smithson et al., 2009; E. V. Moura et al., 2011; J. Garnacho-Montero et al., 2014).

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 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.

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, 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 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 10 публикаций, из них: 4 в журналах, рекомендованных ВАК РФ; 1 – в зарубежной печати; получено решение о выдаче патента на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 152 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 199 зарубежных авторов. Иллюстративный материал представлен 35 таблицами и 22 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследовательская работа выполнена на клинических базах кафедры анестезиологии и реаниматологии УГМУ: центр № 1 - ОРИТ МО «Новая больница» г. Екатеринбурга и центр № 2 – ОАР №1 МАУ «Городская клиническая больница № 40» г. Екатеринбурга. Данное исследование – ретроспективно/проспективное, сравнительное, контролируемое. Набор материала в центре №2 носил исключительно проспективный характер. Набор материала проводился в период с 2011 по 2014 год.

В исследование было включено 203 пациента в критическом состоянии, из них 143 пациента с соматической патологией, 60 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; от исхода каждая группа делилась на подгруппы: выжившие и умершие; от степени тяжести проявлений системного воспаления группа септических больных делилась на подгруппы пациентов: с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; наличие СВР; установленный иницирующий фактор СВР. Критерии исключения: возраст моложе 18 лет; длительность пребывания в ОРИТ менее 24 часов; наличие сопутствующих заболеваний с аллергическим компонентом; приём глюкокортикостероидов.

У пациентов терапевтического профиля исследование проводилось в 2 этапа: 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.

Оценку общей тяжести состояния осуществляли по шкалам APACHE-II и SAPS III; тяжести органной дисфункции по шкале SOFA, также использовали специализированные шкалы: внебольничной пневмонии (CRB-65, SMRT-CO); ОНМК (NIHSS), оригинальная шкала (Гусев, Скворцова), Glasgow); 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 гематологическими анализаторами «Pentra ABX-60» у пациентов терапевтического профиля, «Cell-Dyn 3700» у хирургических больных, уровень С-реактивного белка (СРБ) биохимическими анализаторами «Cobas Integra 400 plus» у пациентов терапевтического профиля, «AQT90 FLEX» у хирургических больных и прокальцитонина (ПКТ) системой иммуноферментного анализа «mini VIDAS».

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью лицензионного пакета прикладных программ MedCalc. Результаты приведены в виде медианы (Me) с указанием нижнего (Q25) и верхнего (Q75) квартилей. Для

анализа использовали следующие тесты и методы: Стьюдента, Манна – Уитни, χ^2 , Крускала–Уолиса, парный критерий Стьюдента, Уилкоксона, МакНимара, ROC-анализ, относительный риск (ОР), Каплана–Мейера, коэффициент корреляции Спирмена, многофакторный анализ логистической регрессии, Сох-регрессию. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты оценки информационной значимости эозинопении в диагностике генеза системной воспалительной реакции

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 (табл. 1).

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 (табл. 2).

Таблица 1. Сравнительная оценка абсолютного КЭ при поступлении между здоровыми людьми и пациентами с терапевтической патологией

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.

Таблица 2. 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.

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 и ОИМ) (табл. 1). У больных с хирургическим сепсисом до проведения оперативного вмешательства КЭ оказалось в тридцать раз ниже, чем у несептических больных с синдромом СВР (табл. 2).

Уровень СРБ при поступлении в стационар и до оперативного вмешательства показал достоверную разницу между пациентами с сепсисом и несептическими больными. Так у пациентов с пневмониогенным сепсисом уровень СРБ составил 185 (146; 245) мг/л Me (Q₂₅; Q₇₅), а у несептических больных: ОНМК – 55 (35; 124) мг/л, ОИМ 43 (24; 90) мг/л, p_{1,2} < 0.0001, p₃ = 0.904. У хирургических пациентов с сепсисом уровень СРБ в крови составлял 256 (241; 293) мг/л, а у несептических больных – 58 (45; 61) мг/л, p = 0.0001. Содержание 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, а у несептических больных – 0.76 (0.62; 0.88) нг/мл, p < 0.0001.

КЭ ниже 80 кл/мкл у соматических больных может с приемлемой долей вероятности расценено в качестве маркера ССВР, связанного с инфекцией (AUC 0.818 (95% ДИ 0.725 – 0.89), Se 80.8% (95% ДИ 60.6–93.4), Sp 75% (95% ДИ 63–84.7), p < 0.0001). С максимально высокой долей вероятности об

инфекционной природе СВР у хирургических больных можно заключать при снижении КЭ менее 20 кл\мкл (AUC 1.0 (95% ДИ 0.927 – 1.0), Se 100% (95% ДИ 89.7 – 100), Sp 100% (95% ДИ 78.2 – 100), $p < 0.0001$). В оценке природы СВР диагностическая ценность для уровня СРБ и ПКТ статистически не отличалась от КЭ при сравнении ROC-кривых.

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 биомаркерам как ПКТ и СРБ (APACHE II: cut off > 10, AUC 0.686; SAPS III: cut off > 50, AUC 0.79; SOFA: cut off > 5, AUC 0.791; PIRO: cut off > 15, AUC 0.752). Сравнение ROC-кривых биомаркеров с интегральными шкалами, $p < 0.0001$.

Клиническое значение полученных данных многофакторного анализа, с нашей точки зрения, заключается в том, что сочетание ЭП 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 (КЭ: ОШ 1.054 (95% ДИ 1.029-1.084); ЧД: ОШ 1.853 (95% ДИ 1.119-3.069); температура тела: ОШ 4.678 (95% ДИ 1.062-20.602). При выполнении многофакторного анализа с хирургической популяции только ЭП (КЭ: ОШ 1.13 (95% ДИ 1.04-1.23)) 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.

Результаты оценки информационной значимости эозинопении в оценке общей тяжести состояния и выраженности органной дисфункции

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 (табл. 3).

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.

Таблица 3. Сравнение степени тяжести эозинопении при различных формах сепсиса

Терапевтические больные	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	
Хирургические больные	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: p₁ – при сравнении пациентов с сепсисом и тяжелым сепсисом; p₂ – при сравнении пациентов с сепсисом и септическим шоком; p₃ – при сравнении пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Результаты оценки информационной значимости динамики количества эозинофилов в оценке прогноза исхода

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 (табл. 4).

Таблица 4. Динамика количества эозинофилов в зависимости от исхода у терапевтических больных

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

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 (табл. 5).

Таблица 5. Динамика КЭ в трех группах

Этапы	Показатель	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.

У несептических больных терапевтического профиля различия в уровне СРБ между выжившими и умершими не отличались как при поступлении (ОНМК: выжившие 54 мг/л, умершие 56 мг/л; ОИМ: выжившие 43 мг/л,

умершие 49 мг/л), так и в динамике на 3-5-е сутки (ОНМК: выжившие 48 мг/л, умершие 66 мг/л; ОИМ: выжившие 43 мг/л, умершие 156 мг/л), в то время как дальнейшая динамика его содержания в крови у пациентов с сепсисом только к 3–5-м суткам терапии совпадала с характером течения болезни и её конечным исходом (выжившие 125 мг/л, умершие 264 мг/л). 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 (СРБ: выжившие 241 мг/л, умершие 293 мг/л; ПКТ: выжившие 12.56 нг/мл, умершие 18.84 нг/мл). После операции наблюдалось уменьшение уровня СРБ у несептических больных, в то время как у септических пациентов динамика не имела статистической разницы и оставалась на прежнем уровне СРБ: выжившие 234 мг/л, умершие 276 мг/л). В дальнейшем происходило достоверное снижение уровня СРБ у сепсис-выживших пациентов – 174 мг/л, в то время как у сепсис-умерших уровень СРБ остался на прежнем уровне – 273 мг/л.

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 (выжившие 6.14 нг/мл, умершие 13.27 нг/мл). В дальнейшем происходило достоверное снижение уровня ПКТ у сепсис-выживших и достоверное увеличение у сепсис-умерших (выжившие 2.57 нг/мл, умершие 32.7 нг/мл).

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 с относительным риском смерти 3.5 (AUC 0.828 (95% ДИ 0.63 – 0.946), Se 100% (95% ДИ 75.1 – 100), Sp 61.5% (95% ДИ 31.6 – 86), $p = 0.0001$) до 120 кл/мкл (AUC 0.911 (95% ДИ 0.733 – 0.986), Se 92.31% (95% ДИ

64 – 99.8), Sp 69.23% (95% ДИ 38.6 – 90.9), $p < 0.0001$). У пациентов с ОИМ и ОНМК значимое различие устанавливалось только на 3-5 сутки пребывания в ОРИТ, менее 140 кл/мкл у больных ОНМК (AUC 0.814 (95% ДИ 0.657 – 0.920), Se 91.3% (95% ДИ 72 – 98.9), Sp 68.75% (95% ДИ 41.3 – 89), $p < 0.0001$), менее 90 кл/мкл у пациентов с ОИМ (AUC 0.752 (95% ДИ 0.552 – 0.893), Se 92.86% (95% ДИ 66.1 – 99.8), Sp 46.67% (95% ДИ 21.3 – 73.4), $p = 0.005$). 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, средней специфичностью и с относительным риском смерти 2.26 (AUC 0.896 (95% ДИ 0.775 – 0.965), Se 100% (95% ДИ 80.5 – 100), Sp 68.18% (95% ДИ 46.8 – 81.4), $p < 0.0001$), 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 (AUC 1.0 (95% ДИ 0.923 – 1.0), Se 100% (95% ДИ 66.4 – 100), Sp 100% (95% ДИ 90.5 – 100), $p < 0.0001$), 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 – 0.604 и исключительно за счёт высокой чувствительности – 92.31%, специфичность же теста оказалась неприемлемо низкой – 38.46%, $p = 0.382$. Между тем в прогнозировании исхода сепсиса по уровню СРБ на 3–5-е сутки от начала терапии информационная ценность с КЭ выравнивалась (AUC 0.793, Se 92.3%, Sp 69.2%, $p = 0.001$).

Все интегральные шкалы обладают хорошей прогностической значимостью среди соматической и хирургической популяций (терапевтические больные - APACHE II: cut off > 15, AUC 0.868; SOFA: cut off > 3, AUC 0.935; хирургические больные - APACHE II: cut off > 22, AUC 0.807; SAPS III: cut off > 58, AUC 0.88;

SOFA: cut off > 5, AUC 0.886; PIRO: cut off > 27, AUC 0.813). 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 (терапевтические больные - КЭ: ОШ 1.015 (95% ДИ 1.002-1.028); мужской пол: ОШ 0.076 (95% ДИ 0.01-0.596); SOFA: ОШ 2.163 (95% ДИ 1.211-3.863); хирургические больные - КЭ: ОШ 1.192 (95% ДИ 1.008-1.409); SAPS III: ОШ 1.161 (95% ДИ 1.069-1.26); SOFA: ОШ 2.208 (95% ДИ 1.048-4.652).

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

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.

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 кл/мкл у хирургических больных указывает

на инфекцию как фактор, инициировавший системное воспаление и требует назначения эмпирической антимикробной терапии и расширение объема 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Савицкий, А. А. Эозинопения как маркер тяжести и прогноза при критическом состоянии / А. А. Савицкий, В. А. Руднов // Материалы 67-й всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 11-12 апреля 2012 года). – Екатеринбург: изд-во УГМА. – 2012. – С. 450-453.

2. Савицкий, А. А. Эозинопения как маркер тяжести и прогноза при критическом состоянии / А. А. Савицкий, В. А. Руднов // Материалы VII Международной (XVI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 15 марта 2012 г.). – Москва: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. – Вестник РГМУ. – 2015. - № 1. – С. 25.

3. Савицкий, А. А. Информативная значимость количества эозинофилов в прогнозе сепсиса / А. А. Савицкий, В. А. Руднов, В. А. Багин // Сборник научных трудов сотрудников МАУ ГКБ №40 / под ред. Т. В. Лисовской. – Вестник клинической медицины №2. – Екатеринбург. – 2012. – С. 10-13.

4. Савицкий, А. А. Эозинопения как ранний маркер тяжести состояния и прогноза у критических больных / А. А. Савицкий, В. А. Руднов, В. А. Багин // Тезисы 13 съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов / под ред. Ю. С. Полушина (Санкт-Петербург, 22-25 сентября, 2012 года). – СПб. – 2012. – С. 295-296.

5. Савицкий, А. А. Роль динамического контроля количества эозинофилов в оценке тяжести состояния и прогноза у критических больных / А. А. Савицкий, В. А. Руднов // Тезисы докладов 14-ой всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 17-18 октября 2012 года). – Москва. – 2012. – С. 194-195.

6. Савицкий, А. А. Информационная значимость эозинопении в оценке генеза и течения системной воспалительной реакции / А. А. Савицкий, В. А. Руднов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – Т. 10. – №6. – С. 30-38.

7. Савицкий, А.А. Динамический контроль количества эозинофилов в прогнозе сепсиса и исхода у хирургических больных / А. А. Савицкий, В. А. Руднов // Материалы X Международной (XIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 19 марта 2015 г.). – Москва: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. – Вестник РГМУ. – 2015. - № 2. – С. 487-488.

8. Savitskiy, A. Eosinopenia as a marker of sepsis and mortality in critically ill patients / A. Savitskiy, V. Rudnov, V. Bagin // 35th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine (Brussels, Belgium, March 17-20, 2015). – Critical Care. – 2015. – Vol. 19 (1). – P. S17, P47.

9. Савицкий, А.А. Эозинопения как маркер сепсиса и прогноза исхода у хирургических пациентов в сравнении с прокальцитонином и С-реактивным белком / А. А. Савицкий, И. А. Девятков // Материалы 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.). – Екатеринбург: изд-во УГМА. – 2015. – С. 433–436.

10. Савицкий, А.А. Клиническое значение эозинопении у хирургических пациентов с признаками системной воспалительной реакцией / А. А. Савицкий, В. А. Руднов // Уральский медицинский журнал. – 2015. - № 7 (130). – С. 132-141.

11. Способ диагностики и прогнозирования исхода сепсиса : заявка № 2014111869 ; приоритет 20.03.2014 ; решение о выдаче патента 03.08.2015 ; авторы и патентообладатели : Савицкий А. А. (RU), Руднов В. А. (RU), Багин В. А. (RU) ; пат. поверенный В. З. Мурказаева.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ 95%	Доверительный интервал 95%
КЭ	Количество эозинофилов
ОИМ	Острый инфаркт миокарда
ОНМК	Острое нарушение мозгового кровообращения
ОРИТ	Отделение реанимации и интенсивной терапии
ОР	Относительный риск
ОШ	Отношение шансов
ПКТ	Прокальцитонин
ПОН	Полиорганная недостаточность
СВР	Системная воспалительная реакция
СРБ	С-реактивный белок
ЭП	Эозинопения

APACHE II	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)
CRB-65	От англ. Confusion, Respiratory rate, Blood (нарушение сознания, частота дыхания, систолическое или диастолическое давление, возраст > 65 лет)
Cut off	Порог отсечения
HR	От англ. Hazard ratio (отношение опасности/рисков)
Me	Медиана
NIHSS	От англ. National Institutes of Health Stroke Scale (шкала национального института здравоохранения инсульта)
p	Вероятность
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)
Q ₂₅ и Q ₇₅	Нижний и верхний квартили
ROC-анализ	от англ. Receiver Operating Characteristic analysis (анализ зависимости количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров).
SAPS III	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)

Савицкий Артур Алексеевич

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

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета
Д 208.102.01 ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России от «16» октября 2015г.

