

Случай вторичного гнойного менингита на фоне сепсиса

И. Б. Барановская, к.б.н.
И. П. Сысоева, зав. КДЛ

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

Case of secondary purulent meningitis in background of sepsis

I. B. Baranovskaya, I. P. Sysoyeva

Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

Резюме

Актуальность работы связана с выявлением диагностических возможностей автоматизированного анализа биологических жидкостей (кровь и ликвор) при сепсисе, осложненном бактериальным менингитом. Цель работы. Анализ результатов динамического мониторинга спинномозговой жидкости и образцов венозной крови с позиций поиска маркеров неблагоприятного прогноза. Материалы и методы. Работа проведена на базе ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (г. Краснодар). Ретроспективно проанализирована история болезни пациента с основным клиническим диагнозом «вторичный гнойный менингит на фоне сепсиса». Образцы биологических жидкостей многократно исследовались на анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex, Япония). Оценивались ряд традиционных и новых параметров общего анализа крови. В частности, проанализирована динамика следующих показателей: содержание лейкоцитов (WBC, $10^9/\text{л}$), количество незрелых гранулоцитов (IG, %); абсолютное количество ретикулоцитов (Ret, $10^{12}/\text{л}$); уровень дельта-гемоглобина (D-He, pg); относительное количество высокофлуоресцентных лимфоцитов (HFCL, %). Что касается ликвора, то проанализированы все параметры автоматизированного анализа биологических жидкостей: показатель общего цитоза (TCN, $10^9/\text{л}$), содержание лейкоцитов (WBC-BF, $10^9/\text{л}$), количество мононуклеарных клеток с высокой флуоресценцией (HF, % и HF, $10^9/\text{л}$), абсолютное и относительное количество лейкоцитарных популяций. Согласно полученным данным, в качестве лабораторных маркеров, ассоциирующихся с неблагоприятным прогнозом, можно выделить следующие: отсутствие положительной динамики, касающейся абсолютного содержания нейтрофилов в спинномозговой жидкости; нейтрофильный лейкоцитоз без значительного левого сдвига в общем анализе крови; увеличение количества ретикулоцитов, не сопровождающееся приростом ретикулоцитов незрелых фракций.

Ключевые слова: автоматизированный анализ, показатели гемограммы, ликвор, сепсис, менингит.

Summary

The relevance of the work is associated with the identification of diagnostic capabilities of the automated analysis of biological fluids (blood and cerebrospinal fluid) in sepsis, complicated by bacterial meningitis. The purpose of the work is to analyze the results of dynamic monitoring of cerebrospinal fluid and venous blood samples from the perspective of searching for markers of an unfavorable prognosis. Materials and methods. The work was carried out on the basis of Regional Clinical Hospital No. 2 (Krasnodar city, Russia). The patient's medical history was retrospectively analyzed with the main clinical diagnosis of the secondary purulent meningitis against sepsis. Samples of biological fluids were repeatedly tested on a Sysmex XN-1000 analyzer (Sysmex, Japan). A number of traditional and new parameters of the general blood test were evaluated. In particular, the dynamics of the following indicators was analyzed: the content of leukocytes (WBC, $10^9/\text{l}$), the number of immature granulocytes (IG, %); the absolute number of reticulocytes (Ret, $10^{12}/\text{l}$); delta hemoglobin level (D-He, pg); relative number of high fluorescent lymphocytes (HFCL, %). As for the cerebrospinal fluid, all parameters of the automated analysis of biological fluids were analyzed: total cytosis index (TCN, $10^9/\text{l}$), leukocyte count (WBC-BF, $10^9/\text{l}$), number of mononuclear cells with high fluorescence (HF, % and HF, $10^9/\text{l}$), the absolute and relative number of leukocyte populations. According to the data obtained, the following can be distinguished as laboratory markers associated with an unfavorable prognosis: lack of positive dynamics regarding the absolute neutrophil content in cerebrospinal fluid; neutrophilic leukocytosis without a significant left shift in the general analysis of blood; an increase in the number of reticulocytes, not accompanied by an increase in reticulocytes of immature fractions.

Key words: automated analysis, hemogram indicators, cerebrospinal fluid, sepsis, meningitis.

Введение

Не всегда клинические симптомы менингита имеют манифестный характер из-за сопутствующих заболеваний. Еще сложнее обстоит дело с диагностикой гнойного менингита на фоне выраженной септической реакции. При этом клиницист, как правило, решает вопрос о векторе направленности первично-следственной взаимосвязи: какое заболевание было первичным, а какое – вторичным.

Общий анализ крови (ОАК) – обязательное исследование, которое проводят пациенту, поступающему в стационар. В свою очередь, исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) является неотъемлемой составляющей диагностического алгоритма для пациентов с подозрением на менингит. При этом считается, что результаты данных тестов предоставляют информацию прежде всего о содержании и соотношении клеточных популяций в соответствующих биологических жидкостях.

Действительно, так оно и есть. Однако в настоящее время в связи с внедрением новых технологий, реализованных в анализаторах серии Sysmex XN, диагностические возмож-

ности автоматизированного анализа биологических жидкостей (к ним относится и кровь) существенно расширились.

Что касается ОАК, то из года в год наблюдается увеличение спектра показателей. Часть из них (например, дельта-гемоглобин, лейкоцитарные показатели воспаления) мало известны клиницистам и нуждаются в дальнейшем научно-практическом обосновании.

Наибольшие изменения коснулись исследования ликвора. Появилась возможность автоматизированного подсчета как показателя общего цитоза, так и основных клеточных популяций. Причем речь идет не только об относительных, но и абсолютных величинах. Естественно, в условиях автоматизации исследования СМЖ такое понятие, как «плеоцитоз», уходит в прошлое. Лаборатория предоставляет точную цифру сколь угодно высокого цитоза, что важно при динамическом мониторинге сложных пациентов. Появилась возможность в режиме реального времени (время выполнения анализа – 1 минута) дифференцировать бактериальный и вирусный характер процесса на основании информации о соотношении лейкоцитов разных фракций (нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, эозинофилы).

Цель работы: анализ результатов динамического лабораторного мониторинга спинномозговой жидкости и крови, полученных с помощью анализатора Sysmex XN, применительно к случаю вторичного гнойного менингита на фоне генерализованной септической реакции (и других сопутствующих патологий).

Материалы и методы

Работа проведена на базе ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2 (г. Краснодар). Ретроспективно проанализирована история болезни пациента *М-ова* с основным клиническим диагнозом «вторичный гнойный менингит на фоне сепсиса».

Образцы крови и ликвора исследовались на анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex, Япония).

Анализировались следующие параметры автоматизированного анализа СМЖ: показатель общего цитоза (*TCN*, $10^9/\text{л}$); содержание лейкоцитов (*WBC*, $10^9/\text{л}$), количество эритроцитов (*RBC*, $10^{12}/\text{л}$); абсолютное и относительное количество мононуклеарных клеток (*MN*, $10^9/\text{л}$ и *MN*, %); абсолютное и относительное количество полисегментоядерных клеток (*PMN*, $10^9/\text{л}$ и *PMN*, %); абсолютное и относительное количество мононуклеарных клеток с высокой флуоресценцией (*HF*, $10^9/\text{л}$ и *HF*, %); абсолютное и относительное количество нейтрофилов (*NE*, $10^9/\text{л}$ и *NE*, %); абсолютное и относительное количество лимфоцитов (*LY*, $10^9/\text{л}$ и *LY*, %); абсолютное и относительное количество моноцитов (*MO*, $10^9/\text{л}$ и *MO*, %); абсолютное и относительное количество эозинофилов (*EO*, $10^9/\text{л}$ и *EO*, %).

Концентрация общего белка (г/л) в СМЖ определялась на анализаторе «Белур» («Техномедика», Россия). Уровень глюкозы (ммоль/л) измерялся с помощью анализатора Architect c8000 (Abbott, США).

Оценивались ряд традиционных и новых параметров общего анализа крови. В частности, проанализирована динамика следующих показателей: содержание лейкоцитов (*WBC*, $10^9/\text{л}$), количестве незрелых гранулоцитов (*IG*, %); абсолютное количество ретикулоцитов (*Ret*, $10^{12}/\text{л}$); уровень дельта-гемоглобина (*D-He*, pg); относительное количество высокофлуоресцентных лимфоцитов (*HFCL*, %).

Анамнез болезни

61-летний пациент *М-ов* экстренно госпитализирован в неврологическое отделение стационара с предварительным диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения, острый период, сенсомоторная афазия, правосторонняя пирамидальная недостаточность». В неадекватном состоянии *М-ова* обнаружила жена (перебирал воздух руками, отсутствие продуктивного контакта). Из-за речевых нарушений больной жалоб не предъявлял.

В анамнезе: злоупотребление алкоголем (практически каждый день употреблял пиво). В 2014 году у *М-ова* выявлен гепатит С, по поводу которого пациент не лечился.

За 2 недели до госпитализации больной упал. После ушиба жаловался на боли в спине и верхней половине живота, а также на нарастающую слабость. Самостоятельно принимал диклофенак и новокаин, но за медицинской помощью не обращался.

Результаты инструментальных исследований

При поступлении в стационар *М-ову* были выполнены ряд инструментальных исследований (компьютерная томограмма головы, компьютерная томограмма органов грудной клетки, эхография с цветным картированием, триплексное транскраниальное сканирование брахиоцефальных артерий).

КТ головного мозга: очаговой патологии не обнаружено. Данных за острое нарушение мозгового кровообращения нет.

УЗИ ЖКТ: УЗ-признаки диффузных изменений печени (хронический гепатит? цирроз?), гидроперионеума, диффузных изменений в поджелудочной железе. Хронический вирусный гепатит с трансформацией в цирроз, асцит.

Обзорное КТ брюшной полости: Абсцесс брюшной полости и забрюшинного пространства? Перфорация полого органа? Новообразование желудка?

Результаты лабораторных исследований

В ОАК – воспалительная реакция: лейкоцитоз – $12,78 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез – 84,2%, лимфопения – 5,3%, анемия (эритроциты – $3,9 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцитопения (*PLT* – $121 \times 10^9/\text{л}$)).

Биохимическое исследование крови: СРБ – 258,47 мг/л, альбумин – 33 г/л, АЛТ – 15 Ед/л, АСТ – 114 Ед/л, общий билирубин – 32,6 ммоль/л (острый воспалительный процесс, гепатит?).

Результаты молекулярно-генетических тестов (ПЦР): в СМЖ обнаружена ДНК *Str. pneumoniae*, что свидетельствовало о бактериальной природе менингита. В образце крови выявлен вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) в титре $1,57 \lg$ ДНК EBV, копии 10^5 клеток (вероятнее, неспецифический результат).

Общий анализ ликвора (2-й день лечения): количество 1,9 мл, цвет до центрифугирования желтый, цвет после центрифугирования желтый, ксантохромия положительная, прозрачность до центрифугирования неполная, прозрачность после центрифугирования полная, белок – 6,6 г/л, глюкоза – 0,28 ммоль/л, цитоз – $357 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – 85%, лимфоциты – 5%, моноциты – 10%.

На основании данных анамнеза, клинического (неврологического) осмотра в динамике и параклинических (лабораторно-инструментальных исследований) заключений консультантов выставлен клинический диагноз. Основной: «вторичный острый гнойный менингоэнцефалит, моторная афазия, правосторонняя пирамидальная недостаточность». Сопутствующий: «цирроз печени смешанной этиологии: вирусный гепатит С (АТ HCV сум обнаружены), алиментарно-токсический, с декомпенсированным синдромом портальной гипертензии (асцит), субкомпенсированным синдромом гипоспленизма (анемия, тромбоцитопения), субкомпенсированным синдромом печеночно-клеточной недостаточности (гипоальбуминемия, гипербилирубинемия, коагулопатия), класс которого требует уточнения».

Обсуждение результатов

Результаты лабораторного мониторинга ликвора представлены в табл.

В соответствии с данными таблицы в ликворе пациента *М-ова* изо дня в день регистрировался нейтрофильный лейкоцитоз. Со 2-го по 4-й день лечения показатель общего

цитоза (*TC-BF*) увеличился в семь раз, снизившись к 10-му дню лечения до исходных величин. Лейкоцитарная формула не претерпевала значительных изменений. Количество нейтрофилов росло сопряженно с увеличением лейкоцитов. К концу периода наблюдения абсолютное содержание нейтрофилов (*NE-BF[#]*) сопоставимо со значением показателя до лечения. В целом лабораторный мониторинг ликвора свидетельствовал о недостаточной эффективности антибактериальной терапии.

Рис. 1 демонстрирует динамику содержания лейкоцитов (*WBC*) и незрелых гранулоцитов (*IG*).

В соответствии с *рис. 1* в период наблюдения значения анализируемых показателей в целом возрастают. При этом имеет место нарушение сопряженности между числом лейкоцитов и незрелой фракцией нейтрофилов. Так, на 10-й день лечения на фоне низкого числа незрелых гранулоцитов ($0,9\%$) зарегистрирован пик лейкоцитоза ($35,37 \times 10^9/\text{л}$). Что же касается незрелых гранулоцитов, то показатель *IG* флуктуирует в диапазоне $0,6\text{--}1,9\%$ (норма: $0\text{--}1\%$) вплоть до 11-го дня наблюдения. Выраженный нейтрофильный лейкоцитоз без значительного сдвига, как известно, – неблагоприятный признак, свидетельствующий об истощении гранулоцитарного костно-мозгового резерва [1–6].

Что касается картины красной крови, то и здесь, в свою очередь, можно отметить нарушение механизмов, отвечающих за поступление на периферию незрелых клеток. В качестве примера *рис. 2* демонстрирует динамику относительного содержания ретикулоцитов (*Ret*), а также их незрелых фракций (*IRF*) у пациента *М-ова*.

Согласно *рис. 2*, на фоне более чем 100% -ного прироста ретикулоцитов (амплитуда колебаний: $1,24\text{--}2,64\%$) значение показателя *IRF* остается, по сути, неизменным.

В условиях функционально активного костного мозга увеличение числа незрелых ретикулоцитов на 1–3 дня опережает возрастание непосредственно ретикулоцитарной популяции.

В нашем же случае, как следует из *рис. 2*, картина прямо противоположная: прирост ретикулоцитов не сопровождается притоком из костного мозга незрелых клеток. Речь, очевидно, идет об истощении резервов кроветворения на фоне мобилизации его ресурсов (интоксикация? печеночная недостаточность?)

Рис. 3 демонстрирует динамику двух относительно новых показателей общего анализа крови: *D-He* и *HFLC*. Дельта-гемоглобин (*D-He*) представляет собой разницу между содержанием гемоглобина в ретикулоцитах и эритроцитах. В норме у взрослых людей значение дельта-гемоглобина всегда положительно ($2\text{--}4\text{ пг}$) [2]. Отрицательные величины *D-He* принято отождествлять с анемией хронических заболеваний и (или) бактериемией. Здесь задействован целый каскад механизмов, но мы остановимся на двух из них. Первый связан с выработкой печенью гепсидина, блокирующего перенос железа трансферрином, как следствие, возникает дефицит железа, доступного для эритропоэза [7]. Второй обусловлен конкурентной экстракцией микроэлемента бактериями, при этом железо выступает в качестве одного из факторов роста и размножения патогена [3–6].

Таблица
Результаты автоматизированного анализа ликвора у пациента *М-ова*

День лечения	2-й	3-й	4-й	10-й
WBC-BF, $10^9/\text{л}$	0,356	1,424	2,383	0,319
RBC-BF, $10^{12}/\text{л}$	0,000	0,002	0,002	0,001
TC-BF [#] , $10^9/\text{л}$	0,357	1,449	2,483	0,320
MN [#] , $10^9/\text{л}$	0,052	0,381	1,066	0,020
PMN [#] , $10^9/\text{л}$	0,304	1,043	1,317	0,299
MN, %	14,6	26,8	44,8	6,3
PMN, %	85,4	73,2	55,2	93,7
HF-BF [#] , $10^9/\text{л}$	0,001	0,025	0,100	0,001
HF-BF, %	0,3	1,8	4,2	0,3
NE-BF [#] , $10^9/\text{л}$	0,304	1,037	1,313	0,299
NE-BF, %	85,4	72,8	55,6	93,7
LY-BF [#] , $10^9/\text{л}$	0,017	0,065	0,061	0,016
LY-BF, %	4,8	4,6	2,6	5,0
MO-BF [#] , $10^9/\text{л}$	0,035	0,316	1,005	0,004
MO-BF, %	9,8	22,8	42,2	1,3
EO-BF [#] , $10^9/\text{л}$	0,000	0,006	0,004	0,000
EO-BF, %	0,0	0,4	0,2	0,0
Белок, г/л	6,6	7,2	8,3	1,9
Глюкоза, ммоль/л	0,3	0,0	6,9	2,1

Примечание: *TCN* – показатель общего цитоза ($10^9/\text{л}$); *WBC* – содержание лейкоцитов ($10^9/\text{л}$), *RBC* – количество эритроцитов ($10^{12}/\text{л}$); *MN* – абсолютное ($10^9/\text{л}$) и *MN* – относительное (%) количество мононуклеарных клеток; *PMN* – абсолютное ($10^9/\text{л}$) и *PMN* – относительное (%) количество полисегментоядерных клеток; *HF* – абсолютное ($10^9/\text{л}$) и *HF* – относительное (%) количество мононуклеарных клеток с высокой флуоресценцией; *NE* – абсолютное ($10^9/\text{л}$) и *NE* – относительное (%) количество нейтрофилов; *LY* – абсолютное ($10^9/\text{л}$) и *LY* – относительное (%) количество лимфоцитов; *MO* – абсолютное ($10^9/\text{л}$) и *MO* – относительное (%) количество моноцитов; *EO* – абсолютное ($10^9/\text{л}$) и *EO* – относительное (%) количество эозинофилов.

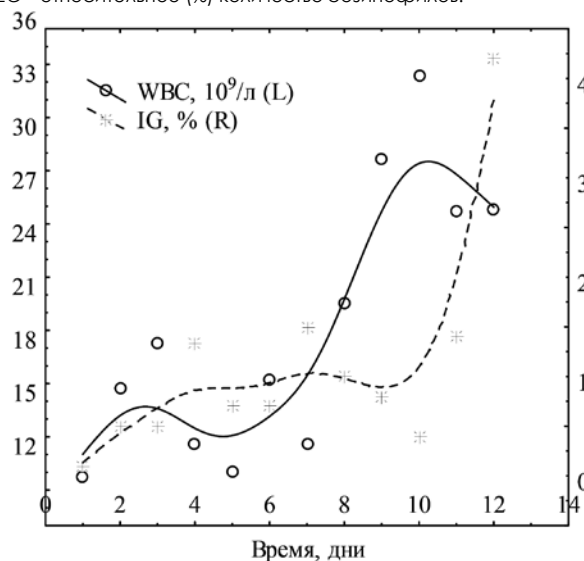


Рисунок 1. Динамика содержания лейкоцитов и незрелых гранулоцитов у пациента *М-ова*. Примечание: *WBC* – содержание лейкоцитов ($10^9/\text{л}$); *IG* – содержание незрелых гранулоцитов (%); *L* – левая ось координат; *R* – правая ось координат.

Высокофлуоресцентные лимфоциты (*HFLC*, %) принято отождествлять с антителосинтезирующими В-лимфоцитами [7]. То есть, по сути, речь идет о плазматических клетках, не обнаруживаемых в норме у взрослых людей.

В соответствии с *рис. 3*, динамика анализируемых показателей (*D-He* и *HFLC*) положительна. Отрицательные

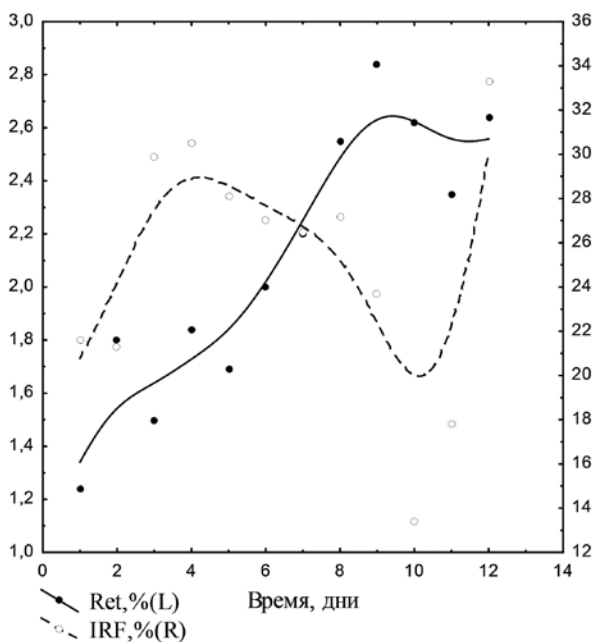


Рисунок 2. Динамика показателей относительного количества ретикулоцитов и незрелых ретикулоцитов у пациента М-ова. Примечание: Ret – относительное количество ретикулоцитов (%); IRF – относительное количество незрелых ретикулоцитов (%); L – левая ось координат; R – правая ось координат.

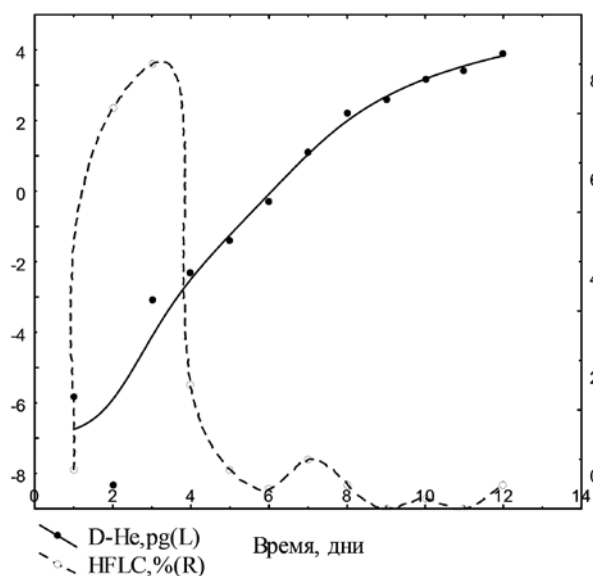


Рисунок 3. Динамика показателей дельта-гемоглобина и высокофлуоресцентных лимфоцитов у пациента М-ова. Примечание: D-He – содержание дельта-гемоглобина (пикограммы) (pg); HFLC – относительное количество высокофлуоресцентных лимфоцитов (%); L – левая ось координат; R – правая ось координат.

значения дельта-гемоглобина (экстремум – минус 7,3 пг) сменились положительными уже на 6-й день наблюдения, что, вероятно, обусловлено эффектом антибиотикотерапии.

Что касается высокофлуоресцентных лимфоцитов, то на 3-й день лечения уровень плазматических клеток достиг 9%, что свидетельствовало о выраженной иммунной реакции (наличие сопутствующей острой вирусной инфекции). И действительно, согласно вышесказанному, в крови пациента М-ова обнаружена РНК вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ).

Установлено, что у уже на 5-й день лечения значение HFLC (%) снизилось в 10 раз, составив 0,8%, колеблясь в дальнейшем в диапазоне 0,5–1,0%. Предположительно, вирус самостоятельно элиминирован из периферического кровотока. Очевидно, инфицирование носило неспецифический характер и было обусловлено иммунодефицитом на фоне основного заболевания.

Заключение

В работе проанализированы лабораторные данные, относящиеся к случаю вторичного гнойного менингита на фоне сепсиса, сопровождающемуся рядом сопутствующих заболеваний (активный гепатит С, цирроз печени, инфицирование вирусом Эпштейна-Барр). Проанализированы диагностические возможности ряда показателей общего анализа крови, а также спинномозговой жидкости, получаемых при помощи анализатора Sysmex XN.

Представленный клинический случай дополняет имеющиеся сведения о картине красной крови, а также цитогамме спинномозговой жидкости в условиях генерализованной воспалительной реакции.

В качестве лабораторных маркеров, ассоциирующихся с неблагоприятным прогнозом, можно выделить следующие особенности:

- отсутствие положительной динамики, касающейся абсолютного содержания нейтрофилов в спинномозговой жидкости;
- нейтрофильный лейкоцитоз без значительного левого сдвига в общем анализе крови;
- увеличение количества ретикулоцитов, не сопровождающееся приростом ретикулоцитов незрелых фракций.

Авторы заявляют, что вся статья, а также ее части не были ранее опубликованы. Источники финансирования, а также любые формы конфликта интересов отсутствуют.

Список литературы

1. Антонов В.С., Волков А.С. Автоматизация гематологического анализа. Интерпретация показателей гемограммы. Часть 3 // Лабораторная служба. 2014; (2): 6–28 [Antonov V.S., Volkov A.S. Automation of hematology assay. Hemogram interpretation. Part 3. // Laboratory service. 2014; (2): 6–28 (In Rus).]
2. Барановская И.Б., Зенцова О.А., Самохина О.Ф., Демидченко Г.А., Тен Ф.П. Новые показатели общего анализа крови в клинической практике. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; (12): 19–23. [Baranovskaya I.B., Zentsova O.A., Samokhina O.F., Demidchenko G.A., Ten F.P. The new indicators of total blood test in clinical practice. Clinical laboratory diagnostics. 2013; (12): 19–23 (In Rus).]
3. Henriot I, Launay E, Boubaya M, Cremet L, Illiaquer M, Caillon H, Desjonquères A, Gillet B, Béné MC, Eveillard M. New parameters on the hematology analyzer XN-10 (Sysmex™) allow to distinguish childhood bacterial and viral infections // International journal of laboratory hematology. 2016; 39 (1): 14–20. DOI: 10.1111/ijlh.12562.
4. Park S.H., Park C.J., Lee B.R., Nam K.S., Kim M.J., Han M.Y., Kim Y.J., Cho YU, Jang S. Sepsis aspects most routine and cell population data (CPD) obtained using the Sysmex XN-2000 blood cell analyzer: neutrophil-related CPD NE-SFL and NE-WY provide useful information for detecting sepsis. International journal of laboratory hematology. 2015; 37 (2): 190–8. DOI: 10.1111/ijlh.12261.
5. Park SH, Park CJ, Lee BR, Kim MJ, Han MY, Cho YU, Jang S. Establishment of Age- and Gender-Specific Reference Ranges for 36 Routine and 57 Cell Population Data Items in a New Automated Blood Cell Analyzer, Sysmex XN-2000. Annals of laboratory medicine. 2016; 36 (3): 2449. DOI: 10.3343/alm.2016.36.3.244.
6. Urrechaga E., Bóveda O., Aguirre U. Role of leucocytes cell population data in the early detection of sepsis. Journal of clinical pathology. 2018; 71 (3): 259266. DOI: 10.1136/jclinpath-2017-204524.
7. Weiman A., Weiman K., Lun A. Hämatologische Veränderungen in der intensivmedizin – Das erweiterte Blutbild // Anästhesiologische Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerzther. 2009. Vol. 44. N36. P. 164–170.

