

Диагностическая значимость новых гематологических показателей при коронавирусной инфекции

И. Б. Барановская, И. П. Сысоева

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

РЕЗЮМЕ

Бактериальное инфицирование и, как следствие, сепсис являются грозным осложнением у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и одним из ведущих факторов летальности в стационаре. В условиях пандемии COVID-19 экономические затраты здравоохранения на биохимический мониторинг значительно возросли. Назрела необходимость нового подхода к анализу и, возможно, структурированию результатов рутинных исследований, получаемых посредством общего анализа крови. Цель работы: оценка диагностических возможностей новых гематологических показателей «NEUT-RI – реактивность нейтрофилов» и «NEUT-GI – гранулярность нейтрофилов», получаемых при помощи гематологического анализатора Sysmex XN, с позиций диагностики сепсиса. Были проанализированы лабораторные данные выборки пациентов с коронавирусной инфекцией ($n = 449$). В дальнейшем генеральную статистическую совокупность разделили на две группы по уровню прокальцитонина – PCT ($\text{cut off} = 0,5 \text{ нг/мл}$). При PCT ниже $0,5 \text{ нг/мл}$ считали наличие сепсиса маловероятным, при PCT более $0,5 \text{ нг/мл}$ – высоковероятным событием. Для математической обработки данных использовали традиционный статистический анализ, ROC-анализ и авторский вероятностный подход. Согласно полученным данным, при PCT ниже $0,5 \text{ нг/мл}$ имеет место корреляция средней силы между С-реактивным белком и прокальцитонином ($r = 0,49$, $p < 0,05$). В диапазоне высоких концентраций прокальцитонина (PCT выше $0,5 \text{ нг/мл}$) математическая связь между аналогичными биохимическими маркерами утрачивается. Установлено отсутствие информативной ценности лактатдегидрогеназы в плане диагностики сепсиса. В соответствии с результатами исследований значение показателя NEUT-RI $\geq 56,9 \text{ FI}$ с вероятностью 72 % (специфичность 62,0 %, чувствительность 83,5 %) свидетельствует о наличии сепсиса. Рассчитана вероятность альтернативного прогноза (наличия и отсутствия сепсиса) в том или ином интервале значения показателей NEUT-RI и NEUT-GI. Выделены узкие количественные диапазоны параметра NEUT-RI, в которых вероятность сепсиса отсутствует – 0 % (35–45 FI) и очень высока – 77 % (65–75 FI).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коронавирусная инфекция, сепсис, гематологические показатели, реактивность нейтрофилов, гранулярность нейтрофилов, прокальцитонин, С-реактивный белок.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnostic significance of new hematological parameters in coronavirus infection

I. B. Baranovskaya, I. P. Sysoeva

Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

SUMMARY

Bacterial infection, and as a result, sepsis is a formidable complication in patients with new coronavirus infection, and one of the leading factors in hospital mortality. In the context of the COVID-19 pandemic, the economic costs of health care for biochemical monitoring have increased significantly. There is a need for a new approach to the analysis and, possibly, structuring of the results of routine studies obtained through a general blood test. The aim of the work is to assess the diagnostic capabilities of the new hematological parameters NEUT-RI – neutrophil reactivity and NEUT-GI – neutrophil granularity obtained using the Sysmex XN hematological analyzer from the standpoint of sepsis diagnostics. We analyzed laboratory data from a sample of patients with coronavirus infection ($n = 449$). Subsequently, the general statistical population was divided into two groups according to the level of procalcitonin – PCT ($\text{cut off} = 0.5 \text{ ng/ml}$). With PCT $< 0.5 \text{ ng/ml}$, the presence of sepsis was considered as 'unlikely', with PCT $> 0.5 \text{ ng/ml}$ as 'highly likely' event. For mathematical data processing, traditional statistical analysis, ROC analysis and the author's 'probabilistic approach' were used. According to the data obtained, at PCT $< 0.5 \text{ ng/ml}$, there is a correlation of average strength between C-reactive protein and procalcitonin ($r = 0.49$, $p < 0.05$). In the range of high concentrations of procalcitonin (PCT $> 0.5 \text{ ng/ml}$), the mathematical relationship between similar biochemical markers is lost. The absence of the informative value of lactate dehydrogenase in terms of the diagnosis of sepsis has been established. According to the research results, NEUT-RI $\geq 56.9 \text{ FI}$ with a probability of 72 % (specificity 62.0 %, sensitivity 83.5 %) indicates the presence of sepsis. The probability of an alternative prognosis (presence or absence of sepsis) in one or another interval of the NEUT-RI and NEUT-GI values was calculated. The narrow quantitative ranges of the NEUT-RI parameter were identified, in which the probability of sepsis is absent – 0 % (35–45 FI) and very high – 77 % (65–75 FI).

KEY WORDS: coronavirus infection, sepsis, hematological parameters, neutrophil reactivity, neutrophil granularity, procalcitonin, C-reactive protein.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В 2020 году Россию, как и весь мир, поразила пандемия коронавирусной инфекции. Экстренно многие стационары перепрофилировались в ковидные госпитали. Естественным образом спектр лабораторных тестов претерпел значительные изменения. Для динамического мониторинга за пациентами в условиях пандемии наиболее востребованными оказались гематологические исследова-

ния и коагулограмма. Что касается биохимического анализа, то здесь лидирующие позиции заняли ферритин, С-реактивный белок (CRV), прокальцитонин (PCT), лактатдегидрогеназа (LDG). Данное обстоятельство обусловлено тем, что бактериальное инфицирование и, как следствие, сепсис являются грозным осложнением у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и од-

ним из ведущих фактором летальности в стационаре. Активность указанных выше биохимических метаболитов клиницисты традиционно связывают с системным ответом организма на воспаление.

Затраты отечественного здравоохранения в 2020–2021 годах на биохимический мониторинг пациентов с новой коронавирусной инфекцией многократно возросли. Впоследствии интерес к ферритину, как белку острой фазы, заметно поулег: при высокой реактивности в ответ на воспаление снижение концентрации белка в процессе лечения происходит крайне медленно. Динамика лактатдегидрогеназы недостаточно изучена в качестве маркера мониторинга пациентов в критическом состоянии. Что касается С-реактивного белка, то в недавнем исследовании [1] установлено, что уровень метаболита при поступлении выше 100 мг/л связан с повышенным риском 30-дневной летальности в отделениях реанимации. Однако сведения о прогностической ценности С-реактивного белка у пациентов в критическом состоянии оказались крайне противоречивы [2, 3]. По-прежнему врачи-клиницисты делают ставку на прокальцитонин как маркер сепсиса. Однако единичного мнения специалистов насчет критерия разделения (cut off), при котором наличие сепсиса наиболее вероятно, нет. В специальной литературе приводятся cut off 0,25, 0,50 и даже 1,00 нг/мл [4–6]. При этом очевидно, что динамический мониторинг уровня прокальцитонина проводится строго по показаниям и не может быть массовым из-за высокой себестоимости исследования.

Назрела необходимость нового подхода к анализу информации (и, возможно, ее структурированию), получаемой из рутинных исследований. И здесь специалисты обратили пристальное внимание на общий анализ крови (ОАК), который выполняется всем без исключения пациентам (с минимальными трудо- и экономическими затратами). Там, в частности, диагностические возможности параметров, получаемых при помощи гематологического анализатора Sysmex XN, гораздо шире, чем известно большинству врачей-клиницистов. Технология Sysmex-XN в режиме CBC + DIFF (дифференцировка лейкоцитарной формулы) воспроизводит показатели реакции иммунной системы, которые до настоящего времени носят статус исследовательских. Речь идет о параметрах реактивности (NEUT-RI) и гранулярности (NEUT-GI) нейтрофилов. Вышеуказанные показатели в данный момент времени не выгружаются в лабораторную систему и лечащий врач не знает об их существовании. Однако, чтобы внедрить новые гематологические маркеры в практику, нужно в первую очередь убедиться в их диагностических возможностях.

NEUT-RI – показатель интенсивности флуоресценции нейтрофилов, представляющий их метаболическую активность (единица измерения – интенсивность флуоресценции, FI). NEUT-GI – показатель цитоплазматической грануляции нейтрофилов, представляющий их реакцию на воспалительные процессы (единица измерения – интенсивность рассеяния, SI). В ранней работе 2015 года указывались следующие референтные ориентиры: NEUT-RI – 36,0–62,4 FI и NEUT-GI – 134,0–163,2 SI [7]. Согласно

данным исследования [8], при сепсисе значения NEUT-RI связаны высокой корреляцией с С-реактивным белком ($\rho = 0,774$, $p < 0,001$), а также с уровнем прокальцитонина ($\rho = 0,642$, $p = 0,005$). Начиная с 2020 года в специальной литературе появились публикации о значениях новых параметров воспаления в условиях коронавирусной инфекции. Так, в исследовании [9] приводятся сравнительные данные, касающиеся NEUT-RI и NEUT-GI в норме (первая группа) и у пациентов в критическом состоянии (вторая группа), составляющие соответственно в норме 46,1 FI [41,9–50,6] и 149 SI [142–157]; у пациентов в критическом состоянии – 50,6 FI [44,2–59,2] и 153 SI [141–163]. Данные литературных источников свидетельствуют о том, что параметры метаболической активности и гранулярности нейтрофилов, воспроизводимые в режиме CBC + DIFF общего анализа крови, хорошо зарекомендовали себя в условиях мониторинга системной воспалительной реакции.

Цель работы: оценка диагностических возможностей новых гематологических показателей (и отдельных биохимических маркеров) в плане классификации наличия (отсутствия) сепсиса при мониторинге пациентов с коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края (г. Краснодар).

Методом случайного отбора была сформирована выборка из 449 пациентов с коронавирусной инфекцией, находящихся на лечении в стационаре 1–6 июля 2021 года (обязательным критерием отбора служило наличие результатов исследования активности С-реактивного белка). Выборка включала 202 мужчин и 239 женщин возрастом $59,7 \pm 0,74$ года.

В дальнейшем на основе генеральной выборки были сформированы две группы пациентов с известным уровнем прокальцитонина ($n = 113$). За точку отсечения (cut off) была принята концентрация прокальцитонина (PCT), равная 0,5 нг/мл, ниже которой наличие сепсиса считалось маловероятным (группа № 1), выше – высоковероятным (группа № 2). Группа № 1 (PCT ниже 0,5 нг/мл) была представлена 79 пациентами (31 мужчина и 48 женщин, средний возраст – $64,9 \pm 3,0$ года). Группа № 2 (PCT выше 0,5 нг/мл) состояла из 34 пациентов (20 мужчин и 14 женщин, средний возраст – $57,3 \pm 1,9$ года).

Кроме того, проанализированы аналогичные лабораторные данные контрольной выборки (группа № 3). В контрольную группу сравнения ($n = 65$) включены пациенты без признаков коронавирусной инфекции (20 мужчин и 45 женщин, средний возраст – $52,6 \pm 2,9$ года), относящиеся к поликлиническому звену учреждения (преимущественно неврологического, гастроэнтерологического и эндокринологического профиля).

С помощью гематологического анализатора Sysmex XN исследовались следующие параметры: NEUT-RI – реактивность нейтрофилов (FI); NEUT-GI – гранулярность нейтрофилов (SI).

С помощью биохимических анализаторов Cobas и Architect получены значения следующих метаболитов: активность С-реактивного белка (мг/л), уровень лактатдегидрогеназы (Ед/л), концентрация ферритина (мкг/л) и прокальцитонина (нг/мл).

Статистическая обработка данных производилась с помощью программ Statistica 7 и Excell 2003. Использовались следующие статистические параметры: М – среднее значение, Sd – стандартное отклонение, Sd er – стандартная ошибка. Определялся коэффициент корреляции (r). Достоверность различий между сравниваемыми показателями (p) устанавливали по непараметрическому критерию U Манна – Уитни. Статистическая значимость различий считалась при $p < 0,05$.

Для определения информативной ценности анализируемых показателей в плане прогнозов классификации, а также для установления наиболее корректной точки разделения использовали ROC-анализ (построение характеристических графиков). Площадь под графиком (ROC_{AREA}) считалась интегральным критерием, оценивающим прогностические свойства диагностической шкалы. Приближение значения ROC_{AREA} к 1,0 соответствовало более значимым классификационным свойствам шкалы. Для подтверждения информативности ROC-кривой применяли показатель стандартной ошибки диагностической шкалы (SE_{AREA}). Если на основании ROC-анализа показатель оценивался как диагностически ценный, определяли оптимальное пороговое значение диагностической шкалы (cut off point), которое делило ее на две части, соответствующие альтернативным прогнозам. Кроме того, результатом анализа являлось установление чувствительности (Se) и специфичности (Sp) анализируемого показателя (в отношении альтернативных прогнозов).

Для анализа распределения значений показателей рассматривались кривые, отображающие плотность вероятности $p(x)$ (отношение вероятности к длине интервала) и представляющие собой теоретический аналог гистограммы.

Вероятностный анализ осуществлялся на основе алгоритма, представленного в работе [10]. Суть данной методики состоит в том, что на основе частотного анализа (абсолютных частот значения показателя в том или ином диапазоне значений параметра – классификатора)

рассчитывается вероятность любого значения показателя. Вероятности одноименных показателей двух выборок суммируются и нормируются до 100 %.

Результаты и обсуждение

Согласно данным корреляционного анализа, между NEUT-RI и прокальцитонином имеет место более тесная прямая статистически значимая зависимость – $r = 0,38$ ($p < 0,05$), чем между NEUT-RI и С-реактивным белком – $r = 0,24$ ($p > 0,05$). Нужно иметь в виду, что анализ произведен на большой выборке ($n = 449$) и коэффициент корреляции не может быть высоким. Но даже в рамках заданных условий прокальцитонин зарекомендовал себя достаточно надежным маркером системного воспалительного процесса. Уровень прокальцитонина (PCT = 0,5 нг/мл) был избран дискриминационной точкой: нет сепсиса (группа № 1) / есть сепсис (группа № 2).

Интересно, что, в свою очередь, в группе № 1 (нет сепсиса) установлено наличие тесной прямой зависимости между PCT и С-реактивным белком – $r = 0,49$ ($p < 0,05$). При этом математическая взаимосвязь (между С-реактивным белком и PCT) утрачивалась при PCT более 0,5 нг/мл (группа № 2; $r = 0,24$; $p > 0,05$). То есть фактически в условиях сепсиса концентрация С-реактивного белка может быть любой, что отражает разбалансировку систем организма, уровень хаоса. И действительно, индивидуальный анализ показал, что в 20% случаев сепсиса (группа № 2; PCT выше 0,5 нг/мл) уровень С-реактивного белка ниже 100 мг/л.

В «оправдание» С-реактивного белка, информативная ценность которого оказалась под вопросом, заметим, что нужно учитывать разноплановую функцию метаболита. Всем известна роль С-реактивного белка в качестве компонента неспецифического иммунного ответа, стимулирующего фагоцитоз. Но другое важное свойство С-реактивного белка способствовать удалению эндогенных веществ, образующихся в результате деструкции клеток остается в тени. Кроме того, синтез С-реактивного белка происходит только в печени, в то время как PCT (при инфекционных процессах) синтезируется в печени, почках, мышцах, жировой ткани (а в норме – в щитовидной железе). Возможно, подобная «диверсификация» производства PCT в условиях

Таблица 1
Результаты статистического анализа

Показатель	PCT < 0,5 нг/мл (группа № 1)	PCT > 0,5 нг/мл (группа № 2)	Контрольная группа (группа № 3)	p (№ 1 и № 2)
	Mean ± Sd (St.err)			
NEUT-RI, FI	53,60 ± 5,76 (0,65)	59,10 ± 7,40 (1,26)	49,50 ± 2,60 (0,38)	0,000
NEUT-GI, SI	153,10 ± 6,57 (0,74)	156,20 ± 6,03 (1,00)	155,10 ± 4,55(0,66)	0,026
С-реактивный белок, мг/л	74,20 ± 76,50 (8,66)	214,40 ± 101,50 (17,40)	7,70 ± 13,17(2,44)	0,000
Ферритин, мкг/л	618 ± 487 (63)	970 ± 521 (139)	–	0,027
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	449 ± 225 (32)	390 ± 203 (46)	–	0,327

Примечание: что касается контрольной выборки (группа № 3), то межгрупповые различия статистически значимы, за исключением NEUT-GI (с группой № 2).

«метаболического коллапса» и относительная независимость параметра от «белок-синтезирующей» функции печени обуславливают более высокие прогностические возможности РСТ по сравнению с С-реактивным белком в плане альтернативного прогноза (нет сепсиса / есть сепсис).

Далее мы проанализировали лабораторные данные при РСТ ниже 0,5 нг/мл (группа № 1), РСТ выше 0,5 нг/мл (группа № 2), а также контрольной группы (группа № 3). В *таблице 1* представлены результаты статистического анализа.

Согласно полученным данным, у лиц контрольной группы (группа № 3), значения показателей NEUT-RI и С-реактивного белка статистически значимо меньше ($p < 0,05$), чем у пациентов с коронавирусной инфекцией (группы № 1 и 2). По параметру NEUT-GI контрольная выборка достоверно не различается только от пациентов группы № 1 (РСТ ниже 0,5 нг/мл) ($p > 0,05$). По сравнению с больными с сепсисом (РСТ выше 0,5 нг/мл) гранулярность нейтрофилов в группе сравнения статистически значимо меньше ($p < 0,05$).

Относительно результатов статистического анализа пациентов с коронавирусной инфекцией (*табл. 1*) установлено отсутствие достоверности различий активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ). То есть, согласно нашим данным, ЛДГ неинформативно при лабораторного мониторинге. В группе № 1 (РСТ выше 0,5 нг/мл – вероятно, сепсис) по сравнению с группой № 1 (РСТ ниже 0,5 нг/мл – вероятно, нет сепсиса) достоверно выше ($p < 0,05$) показатели реактивности ($59,10 \pm 1,26$ FI) и гранулярности нейтрофилов ($156,2 \pm 1,0$ SI), а также уровни С-реактивного белка ($214,4 \pm 17,4$ мг/мл) и ферритина (970 ± 139 мкг/л).

В подтверждение к вышесказанному *рисунок 1* демонстрирует плотности вероятности показателя NEUT-RI в трех анализируемых группах: 1) РСТ ниже 0,5 нг/мл; 2) РСТ выше 0,5 нг/мл; 3) контрольная группа. Из рисунка мы видим, что купола аппроксимирующих функций разошлись. Наиболее вероятное значение NEUT-RI в контрольной

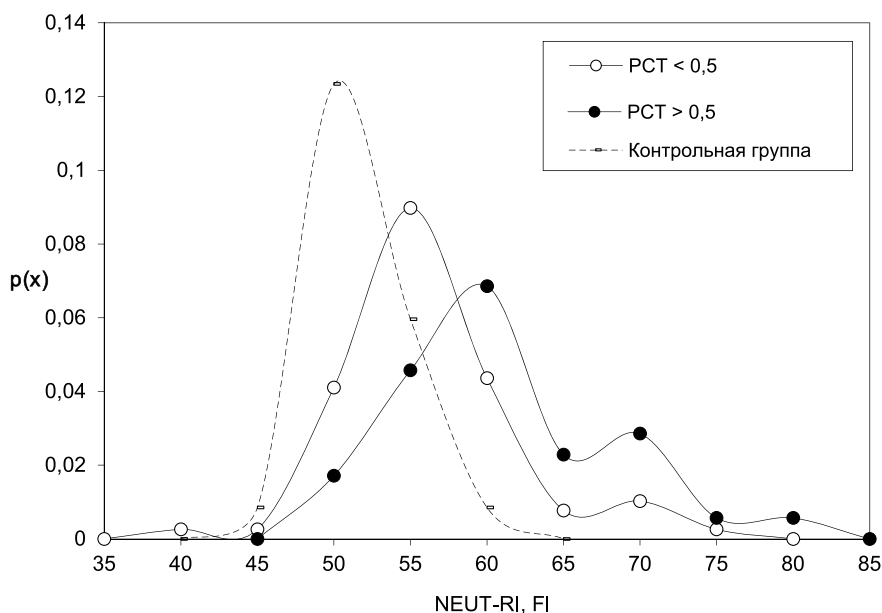


Рисунок 1. Функции плотности вероятности показателя NEUT-RI.

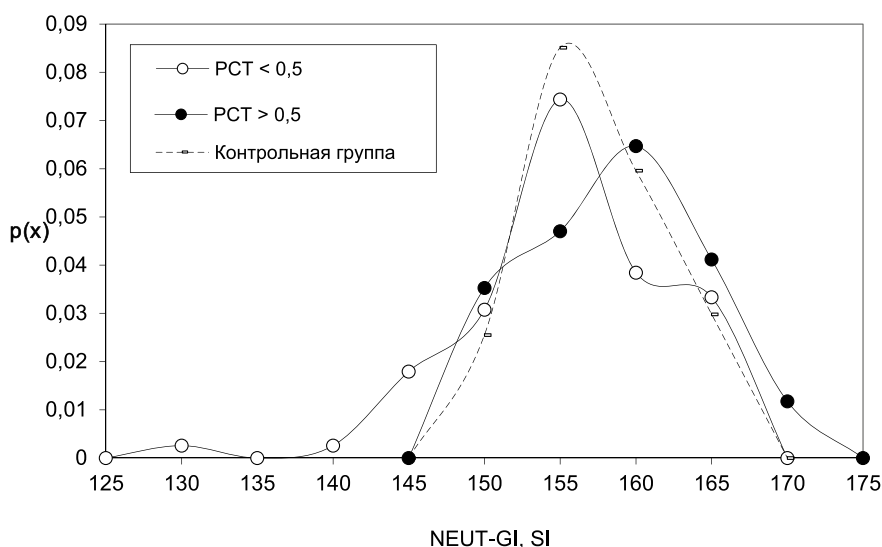


Рисунок 2. Функции плотности вероятности показателя NEUT-GI.

группе – около 50 FI, у пациентов с коронавирусом (РСТ ниже 0,5 нг/мл – «нет сепсиса») – 55 FI, у больных с сепсисом (РСТ выше 0,5 нг/мл, группа № 2) – 60–70 FI.

Что касается функций плотности вероятности NEUT-GI, то здесь, в соответствии с *рисунком 2*, в диапазоне значения показателя 145–170 FI исключена возможность однозначной классификации. В группе № 1 (РСТ ниже 0,5 нг/мл) и контрольной выборке (группа № 3) – наиболее вероятное значение показателя 153 SI; в группе № 2 (РСТ выше 0,5 нг/мл) – 163 SI. При этом в соответствии с *рисунком 2* вероятность значения NEUT-GI < 145 SI при коронавирусной инфекции равна нулю, а диапазон значений NEUT-GI > 165 SI соотносится с наличием сепсиса с вероятностью 100%.

Полученные выше данные дополнили результаты ROC-анализа (*табл. 2*). Установлено, что показатель реактивности нейтрофилов (NEUT-RI) обладает удовлетворительными классифицирующими свойствами при заданном условии (уровень прокальцитонина 0,5 нг/мл – дискриминационная точка, cut off). Согласно полученным данным, при cut off NEUT-RI = 56,9 FI наличие (отсутствие) сепсиса диагностируется с вероятностью 72%.

Таблица 2
Результаты Roc-анализа

Показатели	ROC _{AREA}	SE _{AREA}	SP, %	SE, %	Cut-off
NEUT-RI	0,72	0,05	62	83,5	56,9
NEUT-GI	0,63	0,06	73	52,0	156,3

Таблица 3
Вероятностный анализ по показателю NEUT-RI (наличие/отсутствие сепсиса) у пациентов с коронавирусной инфекцией

NEUT-RI (диапазон значений)	Процент пациентов	PCT < 0,5 (группа № 1), %	PCT > 0,5 (группа № 2), %
35–45	1,8	100,0	0,0
45–55	49,5	68,0	32,0
55–60	31,9	53,8	46,2
60–65	6,2	34,0	66,0
65–75	10,6	23,0	77,0

Таблица 4
Вероятностный анализ по показателю NEUT-GI (наличие/отсутствие сепсиса) у пациентов с коронавирусной инфекцией

NEUT-GI (диапазон значений)	Процент пациентов	PCT < 0,5 (группа № 1), %	PCT > 0,5 (группа № 2), %
Менее 145	5,9	100,0	0,0
145–150	15,9	65,6	34,4
150–155	32,7	48,7	51,3
155–160	23,0	42,1	57,9
Более 165	22,5	44,5	55,4

Показатель NEUT-RI показал себя как высокочувствительный (SE = 83,5 %), но низкоспецифичный (SP = 62,0 %) маркер системного воспаления. Иными словами, значение NEUT-RI $\geq 56,9$ Fl редко пропускает сепсис (в 16,5 % случаев), но в то же время с 38 %-ной вероятностью соотносится с септическим состоянием пациентов без бактериемии. Последнее обстоятельство объясняется весьма просто. Увеличение NEUT-RI может быть обусловлено применением гормонов в условиях цитокинового шторма и, как следствием, стимуляцией гранулоцитарного роста эритропоэза. На фоне пульс-терапии стероидными гормонами продукция нейтрофилов костным мозгом резко возрастает и в периферическое кровяное русло поступают в том числе незрелые формы, характеризующиеся высокой метаболической активностью.

Относительно NEUT-GI, результаты ROC-анализа трудно назвать высокорезультативными. Несмотря на то что специфичность показателя гранулярности нейтрофилов на 11 % выше, чем показателя реактивности (73 %), итоговая результирующая нивелируется недостаточно высокой площадью под кривой ROC_{AREA} 0,63 (что означает 63 % верно классифицированных случаев). С позиций ROC-анализа, значения параметра NEUT-GI не информативны для принятия клинического решения.

В целом полученные посредством ROC-анализа результаты чувствительности и специфичности, касающиеся показателей NEUT-RI и NEUT-GI, далеки от 100-процентных. Они и не могут быть иными. Ведь процессы в организме нелинейны. Например, согласно данным индивидуального анализа, у 20 % пациентов с уровнем прокальцитонина выше 0,5 нг/мл (среднее значение $3,80 \pm 1,84$ нг/мл) зарегистрирована активность С-реактивного белка меньше 100 мг/л ($67,9 \pm 10,8$ мг/л) при уровне ферритина 766 ± 199 мкг/л. У одного пациента и вовсе концентрация ферритина была в границах общепринятых нормативов

(168 мкг/л) при уровне прокальцитонина 1,63 нг/мл. Вероятно, здесь и в других подобных случаях речь идет о аферментемии (как результате эндогенного голодания?).

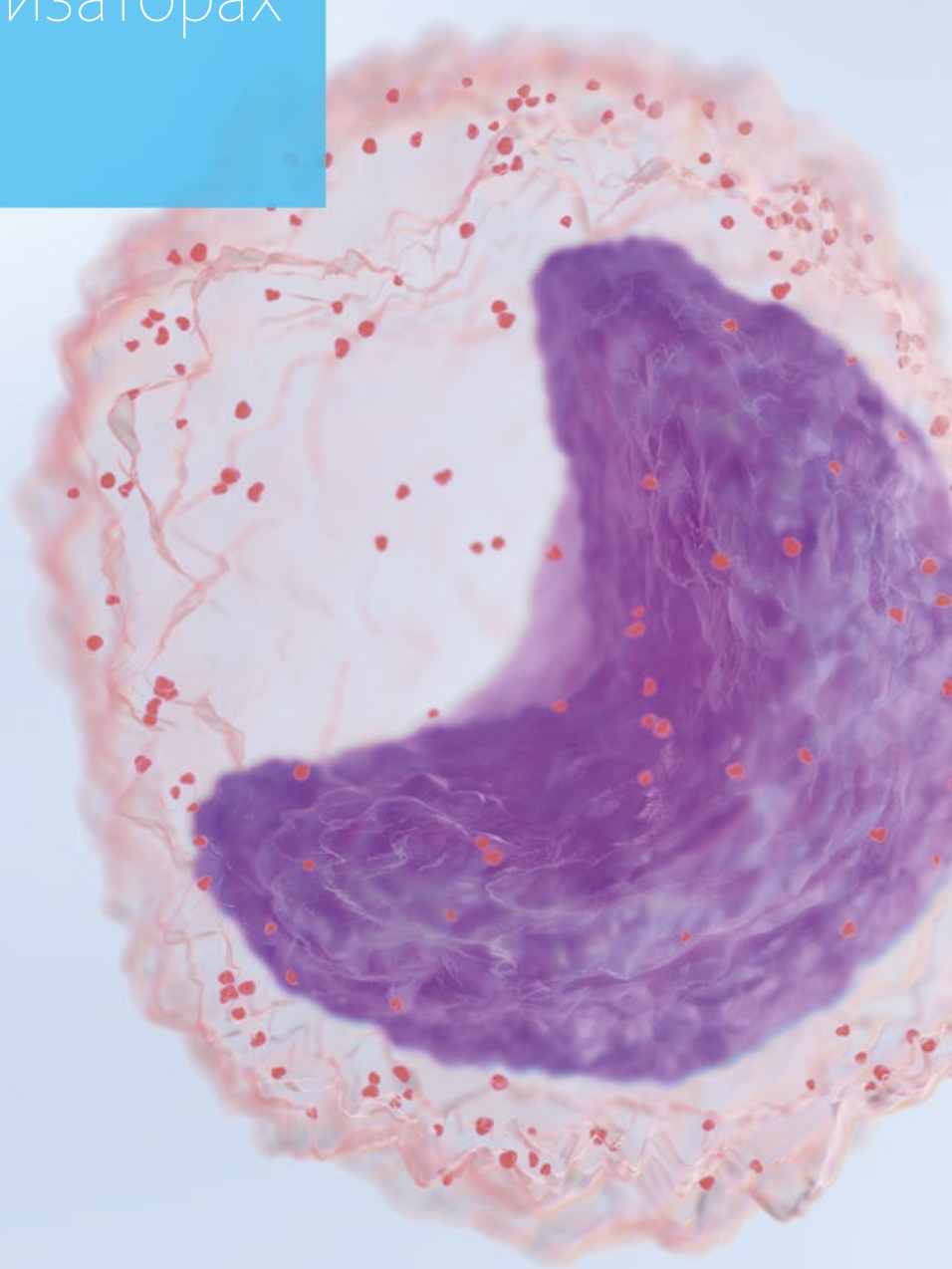
Врачи-реаниматологи знают, что летальные исходы зачастую регистрируются на приемлемом метаболическом фоне пациента (по крайней мере по традиционным показателям). Поэтому, анализируя лабораторные данные, врач имеет дело, по сути, с вероятностью наличия или отсутствия того или иного состояния.

Именно на вероятностном подходе хотелось бы акцентировать дальнейшее внимание. Мы рассчитали количественные диапазоны NEUT-RI и NEUT-GI при наличии/отсутствии сепсиса (PCT < 0,5 / PCT > 0,5). Данные представлены в *таблицах 3 и 4*.

Установлено (*табл. 3*), что диапазон NEUT-RI 35–45 Fl соотносится только с пациентами без бактериемии (100 %). В количественном интервале NEUT-RI 45–55 Fl вероятность отсутствия сепсиса равна 68 %. В диапазоне значений показателя NEUT-RI 60–75 Fl вероятность сепсиса высока: 66–77 %. На основании только значения гематологического параметра NEUT-RI, анализируя процент пациентов с тем или иным значением показателя (столбец 2, *табл. 3*), мы можем с достаточной долей уверенности предполагать отсутствие системного воспалительного процесса у 51,3 % пациентов и наличие сепсиса у 16,8 % больных. Таким образом, динамический мониторинг показателя NEUT-RI, который выполняется в рутинном режиме анализатора Sysmex XN (всем без исключения пациентам), дает дополнительную информацию врачу-клиницисту, дополняющую, а порой заменяющую комплекс биохимических исследований. На основании значения NEUT-RI (столбец 2, *табл. 3*) можно классифицировать 12,4 % (1,8 + 10,6 %) пациентов по наличию отсутствию сепсиса с вероятностью более чем 77 %. Еще у 55,7 % пациентов (49,5 + 6,2 %) альтернативные прогнозы можно предположить с вероятностью 66 % и более. Диапазон значений NEUT-RI 55–60 Fl является серой зоной, в которой как наличие сепсиса, так и его отсутствие равновероятны.

Точная оценка левого сдвига на анализаторах XN и XN-L

- Высококчувствительное флагирование для выявления образцов с повышенным содержанием палочкоядерных нейтрофилов.
- Подсчёт абсолютного и относительного количества незрелых гранулоцитов в каждом образце без необходимости пересчёта.
- Инновационные биомаркеры бактериальной инфекции и сепсиса, оценивающие внутриклеточную структуру нейтрофилов.



Что касается NEUT-GI, то здесь результаты менее оптимистичны. При NEUT-GI < 145 SI в 100% случаев сепсиса нет. В диапазоне 145–150 SI вероятность отсутствия сепсиса в два раза выше (65,6%), чем его наличия (34,4%). В интервале значений NEUT-GI > 150 SI как наличие сепсиса, так и его отсутствие практически равновероятны. Таким образом, в соответствии с полученными данными, в рамках вероятностного анализа, диагностически значим только интервал значений NEUT-GI < 150 SI (21,8% пациентов). Именно в нем с вероятностью 65,6% можно предполагать отсутствие сепсиса. Очевидно, вероятность ниже 70,0% не удовлетворяет врача-клинициста. Поэтому из двух проанализированных гематологических маркеров (NEUT-RI и NEUT-GI) большая и даже высокая информативную ценность связана с параметром метаболической активности нейтрофилов NEUT-RI. При решении чисто технического вопроса загрузки показателя в информационную лабораторную систему лечащий врач в режиме общего анализа крови (CBC + Diff) получил бы в руки маркер дополняющий, а порой заменяющий исследование уровня прокальцитонина (актуально в свете жестких экономических реалий).

Выводы

1. У пациентов с коронавирусной инфекцией при низких значениях прокальцитонина (PCT ниже 0,5 нг/мл – вероятно, нет сепсиса) регистрируется корреляция средней силы между СРБ и прокальцитонином. При PCT более 0,5 нг/мл (вероятно, сепсис) статистически значимая математическая взаимосвязь между аналогичными биохимическими маркерами утрачивается.
2. Определение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) неинформативно в аспекте выявления инфекционного процесса у пациентов с коронавирусной инфекцией.
3. В плане классификации пациентов с коронавирусной инфекцией на наличие или отсутствие сепсиса (cut off по PCT = 0,5 нг/мл) установлены более высокие диагностические возможности гематологического показателя реактивности нейтрофилов (NEUT-RI) по сравнению с параметром гранулярности нейтрофилов (NEUT-GI). В соответствии с результатами Рос-анализа значение параметра NEUT-RI = 56,9 FI является дискриминационной точкой, выше которой сепсис диагностируется с 72,0%-ной вероятностью (специфичность 62,0%, чувствительность 83,5%).
4. В соответствии с итогами вероятностного анализа (дискриминационная точка PCT = 0,5 нг/мл) и на основании значений гематологических маркеров NEUT-RI

и NEUT-GI установлены интервалы значений показателей, в которых альтернативные прогнозы (наличие или отсутствие сепсиса) высоковероятны.

5. В рутинном режиме работы гематологического анализатора на основании значения параметра NEUT-RI, получаемом с помощью гематологического анализатора Sysmex XN, у 12,4% пациентов с высокой вероятностью (77%) можно констатировать наличие или отсутствие сепсиса. Таким образом, у части больных с коронавирусной инфекцией показатель реактивности нейтрофилов (NEUT-RI) может дополнить, а возможно, и заменить измерение уровня прокальцитонина.
6. Наличие или отсутствие бактериального инфицирования (альтернативные прогнозы) у пациентов с коронавирусной инфекцией носит вероятностный характер. Чем выше вероятность, тем больше оснований у врача для принятия клинического решения.

Список литературы / References

1. Koozia H., Lengquistab M., Frigyesi A. C-reactive protein as a prognostic factor in intensive care admissions for sepsis: A Swedish multicenter study. *Journal of Critical Care*. 2019; (56): 73–79. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.12.009>
2. Lelubre C., Anselin S., Zouaoui Boudjeltia K. et al. Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients. *Biomed Res Int* 2013; (7): 124021. <https://doi.org/10.1155/2013/124021>
3. Biller K., Fae P., Germann R. et al. Cholesterol rather than procalcitonin or C-reactive protein predicts mortality in patients with infection. *Shock*. 2014; (42): 129–32. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000187>
4. Schuetz P., Albrich W., Mueller B. Procalcitonin For Diagnosis of Infection and Guide. *BMC Medicine*. 2011; (9): 107. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-107>
5. Schuetz P., Chiappa V., Briel et al. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Archives of Internal Medicine*. 2011; 171 (15): 1322–1331. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.318>
6. Волкова И. А. Лабораторные маркеры сепсиса. Справочник заведующего КДЛ. 2020; (11): 38–47.
7. Volkova I. A. Laboratory markers of sepsis. *Handbook of the head of the CDL*. 2020; (11): 38–47.
8. Comet E., Boubaya M., Troussard X. Contribution of the new XN-1000 parameters NEUT-RI and NEUT-WY for managing patients with immature granulocytes. *Int J Lab Hematol*. 2015; 37 (5): e123–6. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12372>
9. Устьянцева И. М., Хохлова О. И., Голошумов Н. П., Агаджанян В. В. Инновационные лабораторные технологии в диагностике сепсиса. *Политравма*. 2018; (1): 52–59.
10. Ustyantseva I. M., Khokhlova O. I., Goloshumov N. P., Agadzhanian V. V. Innovative laboratory technologies in the diagnosis of sepsis. *Polytrauma*. 2018; (1): 52–59.
11. Linssen J., Anthony Ermens A., Marvin Berrevoets M. et al. A novel haemocytometric COVID-19 prognostic score developed and validated in an observational multicentre European hospital-based study. *Elife*. 2020; 26 (9): e63195. <https://doi.org/10.7554/eLife.63195>
12. Барановская И. Б., Онищук С. А. Использование вероятностного подхода для скрининговой диагностики анемических состояний. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2008 (№ 3–4): 82–86.
13. Baranovskaya I. B., Onischuk S. A. Using a probabilistic approach for screening diagnostics of anemic conditions. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2008 (No. 3–4): 82–86.

Статья поступила / Received 01.10.2021
Получена после рецензирования / Revised 05.10.2021
Принята в печать / Accepted 05.10.2021

Сведения об авторах

Барановская Ирина Борисовна, к.б.н., биолог.
E-mail: irina.baranovskaya@yandex.ru. ORCID 0000-0002-6188-1548
Сысоева Ирина Петровна, биолог, зав. клинико-диагностической лабораторией. E-mail: sysoeva_ip@mail.ru. ORCID 0000-0002-0430-0241

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

Corresponding author: Барановская И. Б., E-mail: irina.baranovskaya@yandex.ru

About authors

Baranovskaya Irina B., PhD Bio Sci, biologist. E-mail: irina.baranovskaya@yandex.ru. ORCID 0000-0002-6188-1548
Sysoeva Irina P., biologist, head of Clinical Diagnostic Laboratory. E-mail: sysoeva_ip@mail.ru. ORCID 0000-0002-0430-0241

Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Baranovskaya I. B. E-mail: irina.baranovskaya@yandex.ru

Для цитирования: Барановская И. Б., Сысоева И. П. Диагностическая значимость новых гематологических показателей при коронавирусной инфекции. *Медицинский алфавит*. 2021; (30): 12–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-30-12-18>

For citation: Baranovskaya I. B., Sysoeva I. P. Diagnostic significance of new hematological parameters in coronavirus infection. *Medical alphabet*. 2021; (30): 12–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-30-12-18>

