

Клинический случай криптогенного сепсиса под маской лимфопролиферативного заболевания

И. Б. Барановская, К. А. Котивец, И. П. Сысоева

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

РЕЗЮМЕ

В статье представлен клинический случай сепсиса, протекающий под маской лимфопролиферативного заболевания.

Цель исследования. Обосновать необходимость анализа всей совокупности лабораторных и клинических данных для интерпретации результатов автоматизированного анализа биологических жидкостей.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе Клинической краевой больницы № 2 г. Краснодара. В динамике на анализаторе Sysmex XN анализировались асцитическая жидкость и образцы крови пациента П. с подозрением на лимфопролиферативное заболевание. Результаты автоматизированного анализа выпота из брюшной полости сопоставлялись с результатами цитологических исследований, а также другими лабораторными и клиническими данными. Установлена информативная ценность лейкоцитарных показателей воспаления (реактивность нейтрофилов – Neut-RI, гранулярность нейтрофилов – Neut-GI), получаемых в режиме CBC+Diff анализатора Sysmex XN, для диагностики сепсиса. Согласно полученным данным, прогностическая ценность параметра автоматизированного анализа биологических жидкостей HF-BF (высокофлуоресцентные мононуклеары) в плане дифференциальной диагностики доброкачественной и злокачественной природы выпота носит вероятностный характер.

Заключение. Для верификации диагноза необходимо учитывать полный спектр показателей автоматизированного анализа биологических жидкостей, сопоставляя их с клиническими данными, а также результатами гематологических и биохимических тестов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биологические жидкости, автоматизированный анализ, высокофлуоресцентные мононуклеары, реактивность нейтрофилов, гранулярность нейтрофилов, сепсис, лимфопролиферативное заболевание.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of cryptogenic sepsis disguised as lymphoproliferative disease

I. B. Baranovskaya, K. A. Kotivets, I. P. Sysoeva

Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

SUMMARY

The article presents a clinical case of sepsis occurring under the "mask" of a lymphoproliferative disease.

The purpose of the study is to substantiate the need to analyze the entire set of laboratory and clinical data for the interpretation of the results of automated analysis of biological fluids.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of the Clinical Regional Hospital No. 2 in Krasnodar (Russia). In dynamics, the ascitic fluid and blood samples of patient P. with suspected lymphoproliferative disease were analyzed on the Sysmex XN analyzer. The results of automated analysis of abdominal effusion were compared with the results of cytological studies, as well as other laboratory and clinical data. The informative value of leukocyte indicators of inflammation (neutrophil reactivity – Neut-RI, granularity of neutrophils – Neut-GI) obtained in the 'CBC+Diff' mode of the Sysmex XN analyzer for the diagnosis of sepsis has been established. According to the data obtained, the predictive value of the parameter of automated analysis of biological fluids HF-BF (high fluorescent mononuclear cells) in terms of differential diagnosis of benign/malignant nature of the effusion is probabilistic.

Conclusion. To verify the diagnosis, it is necessary to take into account the full range of indicators of automated analysis of biological fluids, comparing them with clinical data, as well as the results of hematological and biochemical tests.

KEY WORDS: biological fluids, automated analysis, highly fluorescent mononuclear cells, neutrophil reactivity, neutrophil granularity, sepsis, lymphoproliferative disease.

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

В настоящее время автоматизированный анализ выпотных жидкостей из серозных полостей (плевральная, асцитическая) является первым этапом скрининга на атипичные клетки. В этом плане диагностические возможности цитологической службы существенно расширились благодаря внедрению в рутинную лабораторную практику анализатора серии Sysmex XN, оснащенного блоком анализа биологических жидкостей. В результате исследования Sysmex XN производит ряд параметров, включая показатель HF-BF, – высокофлуоресцентные мононуклеары или клетки с высокой метаболической активностью (подозрительные на злокачественные).

Что касается cut-off – точки отсчета содержания HF-BF, начиная с которой можно судить о наличии неогене-

за, однозначного мнения нет. Например, по данным [1], проанализировавших 924 образцов выпотных жидкостей, при наличии злокачественного новообразования показатель HF-BF составил $24,8 \pm 72,5\%$ ($0,329 \pm 0,932 \times 10^9/\text{л}$), в то время как при доброкачественном выпоте значение HF-BF не превышало $4,4 \pm 8,1\%$ ($0,196 \pm 0,620 \times 10^9/\text{л}$). В соответствии с результатами работы [2] (анализ проанализировавших 1224 биологических образцов) оптимальное пороговое значение абсолютного содержания высокофлуоресцентных клеток HF-BF – $0,108 \times 10^9/\text{л}$ (чувствительность – 66,7%; специфичность – 93,6%). При этом авторы делают оговорку: указанный cut-off работает в условиях дополнительного использования клинической информации. Очевидно, несмотря на то что чувствитель-

ность показателя HF-BF недостаточно высока, чем выше содержание высокофлуоресцентных мононуклеаров, тем больше данных за неогенез. Высокий коэффициент стандартного отклонения свидетельствует о наличии выраженной «серой зоны», где одно и то же значение HF-BF может означать альтернативные прогнозы.

Итак, отсутствие в биологическом образце клеток с высокой метаболической активностью ($HF-BF \approx 0$) свидетельствует в пользу доброкачественного характера процесса. Любое значение $HF-BF \neq 0$ должно настораживать цитолога. Данное обстоятельство обусловлено тем, что популяция мононуклеаров HF-BF гетерогенна и может соответствовать как неопухолевым клеткам (пролиферирующий мезотелий, плазмоциты, реактивно-активированные лимфоциты), так и клеткам со злокачественным потенциалом. Необходимо иметь в виду возможность наличия у пациента системного воспалительного процесса, обуславливающего, в свою очередь, морфологические и качественные изменения лейкоцитарных популяций. Ниже мы представим клинический случай, демонстрирующий, что для интерпретации результатов автоматизированного анализа биологических жидкостей необходимо учитывать особенности метаболического фона пациента.

Цель исследования: обосновать необходимость учета всей совокупности лабораторных и клинических данных для интерпретации результатов автоматизированного анализа биологических жидкостей.

Материалы и методы

Исследование производилось на базе Клинической краевой больницы № 2 г. Краснодара.

В динамике на анализаторе Sysmex XN исследовались асцитическая жидкость и образцы крови пациента П. с подозрением на лимфопролиферативное заболевание.

Оценивались следующие показатели автоматизированного анализа биологических жидкостей: показатель общего цитоза (TC-BF, $10^9/\text{л}$); содержание лейкоцитов (WBC, $10^9/\text{л}$), количество эритроцитов (RBC-BF, $10^{12}/\text{л}$); абсолютное и относительное количество мононуклеарных клеток (MN-BF, $10^9/\text{л}$ и MN-BF%); абсолютное и относительное количество полисегментоядерных клеток (PMN-BF, $10^9/\text{л}$ и PMN-BF%); абсолютное и относительное количество мононуклеарных клеток с высокой флуоресценцией (HF-BF $10^9/\text{л}$ и HF-BF%); абсолютное и относительное количество нейтрофилов (NE-BF, $10^9/\text{л}$ и NE-BF%); абсолютное и относительное количество лимфоцитов (LY-BF, $10^9/\text{л}$ и LY-BF%); абсолютное и относительное количество моноцитов (MO-BF, $10^9/\text{л}$ и MO-BF%); абсолютное и относительное количество эозинофилов (EO-BF, $10^9/\text{л}$ и EO-BF%). Концентрация общего белка (г/л) в асцитической жидкости определялась на анализаторе «Белур».

Определялись лейкоцитарные показатели воспаления (анализатор Sysmex XN): реактивность нейтрофилов – Neut-RI, гранулярность нейтрофилов – Neut-GI.

Анализировались клинические данные, результаты цитологических исследований, пункции костного мозга, значения традиционных биохимических параметров.

Результаты и обсуждение

Пациент П. экстренно поступил в гастроэнтерологическое отделение ККБ № 2 г. Краснодара. Жалобы на слабость, утомляемость, снижение работоспособности, повышение температуры до субфебрильных величин, боли в эпигастрии, отсутствие аппетита. Считал себя больным в течение 2 недель (повышение температуры, сухой кашель). Самостоятельно принимал Амоксиклав 1000 мг два раза в день в течение 2 дней.

Инструментальные исследования: рентгенография – признаки плеврита, левосторонний малый гидроторакс; УЗИ ОБП (обзорное брюшной полости): гидроперитоний, лимфоаденопатия в области ворот печени, гепатомегалия, спленомегалия.

Общий анализ крови: лейкоциты – $6,77 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $3,9 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 11,5 г/дл, тромбоциты – $84 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – 75 %.

Биохимический анализ крови: Алт – 273,4 Ед/л, Аст – 123,8 Ед/л, ГГТ – 189 ЕД/л, общий билирубин – 25,5 мкмоль/л, СРБ – 62,57 мг/мл, ЩФ – 335 ЕД/л, общий белок – 53 г/л, альбумин – 32 г/л, прокальцитонин – 0,48 нг/мл.

Маркеры гепатита В и С – отрицательные. В диагностических и лечебных целях больному трижды бралась пункция асцитической жидкости. В *таблице* представлены результаты автоматизированного анализа биологических образцов.

В соответствии с данными автоматизированного анализа (см. *табл.*), в исследовании № 1 зарегистрировано высокое количество высокофлуоресцентных клеток – 57 % ($0,258 \times 10^9/\text{л}$), что могло свидетельствовать о злокачественном характере выпота. Другие данные (низкий общий цитоз, невысокий общий белок) не вписывались в картину метастатического неогенеза. В дальнейшем (исследования № 2 и 3) показатель общего цитоза снижался параллельно с уменьшением содержания высокофлуоресцентных мононуклеаров ($HF-BF \downarrow$). В образце № 3 количество высокофлуоресцентных клеток в 16 раз меньше, чем в образце № 1 (3,5 %). Также в образцах № 2 и 3 не зарегистрировано эозинофилов, что также, по нашим данным, являлось косвенным признаком доброкачественного характера выпота [3].

Ниже приводятся результаты цитологических исследований № 1–3, выполненных цитологами КДЛ ККБ № 2, и экспертное заключение, касающееся исследования № 1.

Цитологическое заключение исследования № 1. Преимущественно разрозненно лежащие клетки злокачественного новообразования с низкой степенью дифференцировки. Дифференциально-диагностический ряд: 1) лимфома; 2) рак с низкой степенью дифференцировки.

Рисунок 1 представляет собой микрофотографию препарата, где на фоне умеренно выраженной нейтрофильной инфильтрации отмечаются лимфоцитоподобные клетки с выраженной атипией (нежный хроматин, высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, неровный контур ядер, вакуолизация ядра и цитоплазмы).

Препараты исследования № 1 проанализированы в Краевом онкологическом диспансере.

Результаты экспертного цитологического заключения. Элементы крови, элементы хронического воспаления, реактивно-измененный мезотелий. Встречаются клетки с выраженной дистрофией, подозрительные на злокачественные.

Цитологическое заключение исследования № 2. Выпот с незначительно-выраженной смешанной клеточностью

(нейтрофилы, лимфоциты, гистиоциты). Встречаются лимфоидные клетки с базофилией цитоплазмы, лопастными ядрами, дистрофическими изменениями. Вероятно, реактивно-измененные лимфоциты. Реактивно-воспалительный транссудат.

Цитологическое заключение исследования № 3. Выпот с умеренно выраженной клеточностью, представленной преимущественно лимфоцитарной инфильтрацией. Встречаются лимфоидные клетки с атипией ядер и цитоплазмы. Вероятно, реактивно-измененные лимфоциты. На *рисунке 2* представлена микрофотография препарата.

На *рисунке 2* – смешанно-клеточная популяция широкоплазменных неэпителиальных клеток. Часть из них, вероятно, – гистиоциты (бобовидное ядро). Другие – лимфоциты с признаками атипии (увеличенное ядерно-цитоплазматическое соотношение, неровный контур ядер, просматриваются нуклеолы).

Для исключения гемобластоза в Краевом онкологическом диспансере пациенту *П.* выполнена пункция костного мозга. Помимо ручного подсчета миелограммы, произведена иммунофенотипическая характеристика клеток костного мозга на проточном цитометре FC 500 с использованием моноклональных антител фирмы Beckman Coulter.

Заключение гематолога. Нео-клеток не обнаружено. Данных за гемобластоз нет.

Итак, с большой долей вероятности можно предполагать, что, несмотря на высокое значение показателя HF-BF (57%) в исследовании № 1 и результаты цитологического заключения асцитической жидкости (клетки злокачественного новообразования?), данных за неогенез у пациента *П.* нет. Однако остается открытым вопрос о природе высокофлуоресцентных клеток в образце № 1. Для ответа на вопрос проанализируем динамику избранных лабораторных показателей.

В первую очередь мы ориентировались на параметры воспаления Neut-RI (реактивность нейтрофилов) и Neut-GI (гранулярность нейтрофилов), которые анализатор Sysmex XN выполняет в рутинном режиме при дифференцировке лейкоформулы (режим SVC+Diff). В настоящее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что данные показатели (и особенно Neut-RI) могут использоваться в качестве косвенных маркеров бактериального инфицирования и (или) сепсиса.

Итак, при поступлении в стационар у пациента *П.* показатель реактивности нейтрофилов (Neut-RI), соответствующий их метаболической активности, составлял 49,2 FI (норма: 36,0–62,4). К концу периода пребывания в стационаре он достиг 86,2 FI. В то же время параметр гранулярности нейтрофилов (Neut-GI) – реакция на воспалительные процессы – за тот же временной интервал снизился с 156,7 до 153,7 SI (норма: 154,0–163,2). *Рисунок 3* демонстрирует динамику параметров Neut-RI и Neut-GI.

В соответствии с *рисунком 3* значение показателя Neut-RI увеличивалось по экспоненте, достигая критически высокой величины (Neut-RI=82,6 FI) к концу периода наблюдения. При этом показатель гранулярности нейтрофилов снижался (Neut-GI↓). Высокое значение Neut-RI свидетельствовало о бактериальном инфицировании (бактериемия?). Отрицательная динамика Neut-GI могла быть обусловлена снижением фагоцитарной активности нейтрофильной популяции на фоне истощения функциональных резервов адаптации.

Таблица
Результаты автоматизированного анализа асцитической
жидкости пациента *П.*

Показатели	Исследование № 1	Исследование № 2	Исследование № 3
TC-BF [#] , 10 ⁹ /л	0,711	0,278	0,238
WBC-BF, 10 ⁹ /л	0,453	0,254	0,230
RBC-BF, 10 ¹² /л	0,003	0,003	0,002
MN-BF [#] , 10 ⁹ /л	0,407	0,184	0,212
PMN-BF [#] , 10 ⁹ /л	0,046	0,070	0,018
MN-BF%	89,800	72,400	92,100
PMN-BF%	10,200	27,600	7,000
HF-BF [#] , 10 ⁹ /л	0,258	0,024	0,008
HF-BF%	57,000	9,400	3,500
NE-BF [#] , 10 ⁹ /л	0,045	0,070	0,018
NE-BF%	10,000	27,600	7,900
LY-BF [#] , 10 ⁹ /л	0,122	0,111	0,162
LY-BF%	26,900	43,700	70,400
MO-BF [#] , 10 ⁹ /л	0,285	0,073	0,050
MO-BF%	62,900	28,700	21,700
EO-BF [#] , 10 ⁹ /л	0,001	0,000	0,000
EO-BF%	0,200	0,000	0,000
Общий белок, г/л	18	14	23

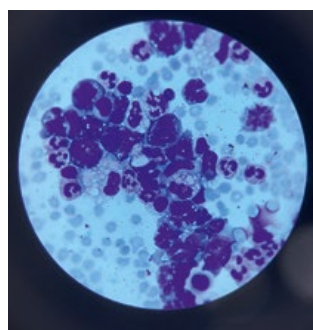


Рисунок 1. Микрофотография исследования 1.

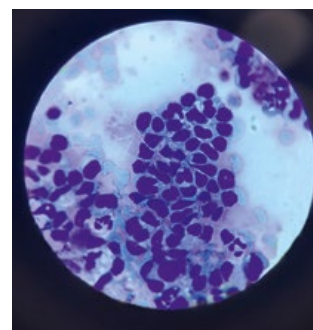


Рисунок 2. Микрофотография исследования 2.

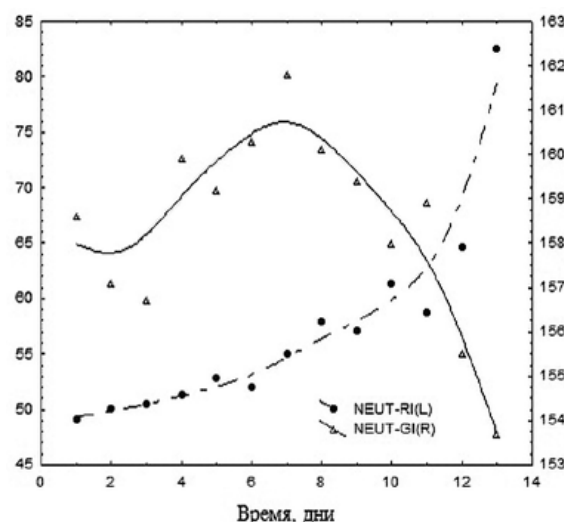


Рисунок 3. Динамика показателей реактивности и гранулярности нейтрофилов пациента *П.*

На *рисунке 4* представлена динамика ретикулоцитов (Ret) и дельта-гемоглобина (Dhe). Ретикулоциты – юные эритроциты; Dhe – разница между гемоглобином ретикулоцитов и эритроцитов. В норме содержание ретикулоцитов составляет 0,6–2,0%, а дельта-гемоглобин – около 2 пг.

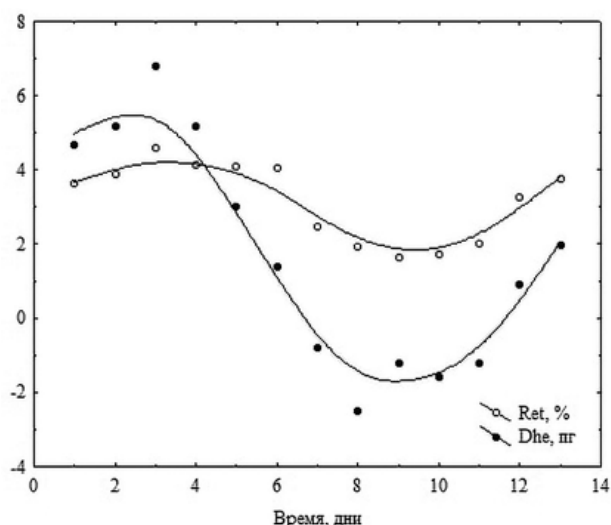


Рисунок 4. Динамика относительного количества ретикулоцитов и дельта-гемоглобина пациента П.

Из рисунка 4 следует, что содержание ретикулоцитов незначительно флуктуировало в течение анализируемого периода в диапазоне умеренно-повышенных величин ($\approx 3\%$). В то же время показатель дельта-гемоглобина характеризовался тенденцией к снижению, достигая в ряде случаев отрицательных значений. Повышенное содержание ретикулоцитов мы интерпретируем как маркер напряжения резервов адаптации к гипоксии (на фоне воспаления?). Отрицательные значения показателя Dhe могли свидетельствовать о выраженном воспалительном процессе (сепсис?).

Анализ традиционных биохимических маркеров, в свою очередь, подтверждал развитие полиорганной недостаточности (сепсис?). На 14-й день наблюдения уровень общего белка снизился до 33,1 г/л; концентрация альбумина уменьшилась до 14 г/л; активность Алт и Аст увеличилась до 46,5 и 63,5 ЕД/л соответственно; уровни мочевины и креатинина возросли до 32,9 и 161 мкмоль/л соответственно; концентрация СРБ достигла 269,3 мг/л, а уровень прокальцитонина — 18,4 мкг/л.

При ретроспективном анализе истории болезни установлено, что *основной диагноз* был сформулирован следующим образом: цирроз печени неуточненной этиологии — класс С по Чайлд-Пью. Синдром печеночно-клеточной недостаточности — III стадия (коагулопатия, гипербилирубинемия, гипоальбунемия), портальная гипертензия (спленомегалия, дилатация печеночной и селезеночной вен). Асцит. Двусторонний гидроторакс. Гиперспленизм. *Сопутствующий диагноз*: криптогенный сепсис.

Заключение

Возвращаясь к исследованию асцитической жидкости № 1 (автоматизированный анализ), можно сделать вывод, что высокое значение HF-BF (57%) в данном случае было обусловлено реактивным выпотом, связанным с инфильтрацией серозной оболочки активированным В-лимфоцитам (и, возможно, гистиоцитами низкой степени зрелости). Активированные клетки лимфоидно-гистиоцитарного ряда настолько имитировали клетки опухоли, что результаты цитологического исследования, произведенные в двух различных лабораториях, не исключали неогенез. Обратим внимание, что косвенным признаком доброкачественного характера выпота служили относительно низкие общий цитоз и концентрация общего белка в биологическом образце. Использование дополнительного диагностического метода (иммунофенотипирование лимфоцитов, полученных при костномозговой пункции), анализ асцитической жидкости и лабораторных показателей в динамике позволили исключить метастатический неогенез.

Таким образом, приведенный выше клинический случай еще раз подтвердил, что прогностическая ценность показателя HF-BF (высокофлуоресцентные мононуклеары) в плане дифференциальной диагностики доброкачественной и злокачественной природы выпота носит вероятностный характер. Установлена информативная ценность лейкоцитарных показателей воспаления (реактивность нейтрофилов — Neut-RI, гранулярность нейтрофилов — Neut-GI), получаемых в режиме CBC+Diff анализатора Sysmex XN в качестве маркеров сепсиса. Таким образом, для верификации диагноза необходимо учитывать полный спектр показателей автоматизированного анализа биологических жидкостей (общий цитоз, наличие эозинофилов, концентрация белка) сопоставляя их с клиническими данными, а также результатами гематологических и биохимических тестов.

Список литературы / References

1. Rastogi L., Dass J., Arya V., Kotwal J. Evaluation of high-fluorescence body fluid (HF-BF) parameter as a screening tool of malignancy in body fluids. *Indian J Pathol Microbiol.* 2019 Oct-Dec; 62 (4): 572–577. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM_802_18.
2. Favresse J., Boland L., Schellen M., Ferville C., Wuestenberghs F., Camboni A., Chatelain B., Mullier F., Defour J.P., Jacquin H. Two-site evaluation of a new workflow for the detection of malignant cells on the Sysmex XN-1000 body fluid analyzer. *Int J Lab Hematol.* 2020 Oct; 42 (5): 544–551. DOI: 10.1111/ijlh.13187.
3. Барановская И.Б., Самохина О.Ф., Демидченко Г.А., Сысоева И.П. Оценка метастатического неогенеза в асцитической жидкости путем автоматизированного анализа биологических жидкостей. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2019; 26. (1): 58–66.
Baranovskaya I.B., Samokhina O.F., Demidchenko G.A., Sysoeva I.P. Assessment of metastatic neogenesis in ascitic effusion by automated analysis of biological fluids. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2019; 26 (1): 58–66.

Статья поступила / Received 05.02.2022
Получена после рецензирования / Revised 10.03.2022
Принята в печать / Accepted 15.03.2022

Сведения об авторах

Барановская Ирина Борисовна, к.б.н. E-mail: irina.baranovskaya@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-6188-1548
Котивец Кристина Андреевна, врач клинической лабораторной диагностики.
E-mail: kktivets23@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0455-0386
Сысоева Ирина Петровна, 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

Автор для переписки: Барановская Ирина Борисовна.
E-mail: irina.baranovskaya@yandex.ru

Для цитирования: Барановская И.Б., Котивец К.А., Сысоева И.П. Клинический случай криптогенного сепсиса под маской лимфопролиферативного заболевания. *Медицинский алфавит.* 2022; (6): 35–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-6-35-38>.

About authors

Baranovskaya Irina B., PhD Bio. E-mail: irina.baranovskaya@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-6188-1548
Kotivets Christina A., doctor of clinical laboratory diagnostics.
E-mail: kktivets23@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0455-0386
Sysoeva Irina P., 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 Irina B. E-mail: irina.baranovskaya@yandex.ru

For citation: Baranovskaya I.B., Kotivets K.A., Sysoeva I.P. Clinical case of cryptogenic sepsis disguised as lymphoproliferative disease. *Medical alphabet.* 2022; (6): 35–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-6-35-38>

