

- terica. *Inflammatory Bowel Diseases* 2020; 26(12):1856–1868. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa069>.
25. Homšak E., Mičetić-Turk D., Božič B. Autoantibodies pANCA, GAB and PAB in inflammatory bowel disease: prevalence, characteristics and diagnostic value. *Wiener klinische Wochenschrift* 2010; 122(S2):19–25. <https://doi.org/10.1007/s00508-010-1344-y>.
26. Chen Q., Huang S., Wu Y., et al. Age and Gender: Affecting the Positive Rates of Serum PAB and ANCA in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Naeem M., ed. *Gastroenterology Research and Practice* 2021; 2021:1–6. <https://doi.org/10.1155/2021/4963641>.

27. Ardesjö B., Portela-Gomes G.M., Rorsman F., et al. Immunoreactivity against goblet cells in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2008; 14(5):652–661. <https://doi.org/10.1002/ibd.20370>.
28. Dorafeyev A.E., Vasilenko I.V., Rassokhina O.A., et al. Mucosal Barrier in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Gastroenterology Research and Practice* 2013; 2013:1–9. <https://doi.org/10.1155/2013/431231>.

Статья поступила / Received 01.10.2024
Получена после рецензирования / Revised 23.09.2024
Принята в печать / Accepted 18.02.2025

Сведения об авторах

Кузнецова Дарья Александровна, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ молекулярной медицины Минздрава России¹. E-mail: lariwar@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5318-354X

Лапин Сергей Владимирович, к.м.н., зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ молекулярной медицины Минздрава России¹. E-mail: svlapin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4998-3699

Щукина Оксана Борисовна, д.м.н., доцент, руководитель Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины)¹. E-mail: burmao@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8402-0743

Губонина Ирина Владимировна, к.м.н., доцент 2-й кафедры терапии (совершенствования врачей)². E-mail: giv70@bk.ru. ORCID: 0000-0002-6302-7767

Каманин Алексей Александрович, к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии с клиникой, врач хирургического отделения № 3 НИИ хирургии и неотложной медицины¹. E-mail: alexkamanin@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8432-9182

Давыдов Денис Андреевич, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой¹. E-mail: davydov.rheum@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5524-1616

Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины¹. E-mail: vladimirem1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2079-0439

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Кузнецова Дарья Александровна. E-mail: lariwar@mail.ru

Для цитирования: Кузнецова Д.А., Лапин С.В., Щукина О.Б., Губонина И.В., Каманин А.А., Давыдов Д.А., Эмануэль В.Л. Клинико-диагностическая и прогностическая значимость панкреатических аутоантител и антител к бокаловидным клеткам кишечника при воспалительных заболеваниях кишечника. *Медицинский алфавит*. 2025; (5): 26–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-5-26-33>

About authors

Kuznetsova Daria A., PhD Med, physician of clinical laboratory diagnostics at Laboratory Diagnostics of Autoimmune Diseases of National Medical Center of Molecular Medicine¹. E-mail: lariwar@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5318-354X

Lapin Sergey V., PhD Med, head of Laboratory Diagnostics of Autoimmune Diseases of National Medical Center of Molecular Medicine¹. E-mail: svlapin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4998-3699

Shchukina Oksana B., DM Sci (habil.), associate professor, Head of the Municipal Center for Diagnostics and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, associate professor at Dept of General Medical Practice (Family Medicine)¹. E-mail: burmao@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8402-0743

Gubonina Irina V., PhD Med, associate professor at Dept of Therapy No. 2 (Postgraduate Training)². E-mail: giv70@bk.ru. ORCID: 0000-0002-6302-7767

Kamanin Aleksey A., PhD Med, assistant at Dept of General Surgery with a Clinic, physician (surgery) at Surgical Dept No. 3 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine¹. E-mail: alexkamanin@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8432-9182

Davydov Denis A., postgraduate student at Dept of Hospital Therapy with a Course in Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky with a Clinic¹. E-mail: davydov.rheum@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5524-1616

Emanuel Vladimir L., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Molecular Medicine¹. E-mail: vladimirem1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2079-0439

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University), Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Kuznetsova Daria A. E-mail: lariwar@mail.ru

For citation: Kuznetsova D.A., Lapin S.V., Shchukina O.B., Gubonina I.V., Kamanin A.A., Davydov D.A., Emanuel V.L. Diagnostic and prognostic significance of pancreatic autoantibodies and intestinal goblet cell antibodies in inflammatory bowel diseases. *Medical alphabet*. 2025; (5): 26–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-5-26-33>

DOI: 10.33667/2078-5631-2025-5-33-42

Расширенные и классические параметры автоматизированного клинического анализа крови в диагностике врожденной пневмонии у детей

Н. А. Соколова^{1,2}, А. А. Москаленко³, Ю. Г. Абросимова⁴, Л. В. Павлушкина⁴, А. М. Ведяков⁴, Е. В. Зильберт⁴, М. А. Траубе⁴, О. А. Монахова⁴, А. И. Чубарова^{1,4}

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

² ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

³ АНО ДПО «Институт лабораторной медицины», Москва, Россия

⁴ ГБУЗ города Москвы «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить клиническую и диагностическую значимость расширенных параметров автоматизированного гематологического исследования у пациентов с врожденной пневмонией при различной концентрации С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ). **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное одноцентровое исследование, в которое были включены 203 пациента с подтвержденным диагнозом «Врожденная пневмония». Проводилась оценка расширенных параметров общего анализа крови на гематологическом анализаторе Sysmex XN (Sysmex Co., Япония) в зависимости от концентраций СРБ и ПКТ. Все пациенты были разделены на 4 группы: группа № 1 (концентрация ПКТ <1 нг/мл), группа № 2 (концентрация ПКТ >1 нг/мл); группа № 3 (концентрация СРБ <10 мг/л), группа № 4 (концентрация СРБ >10 мг/л).

Результаты. Показатель RE-NEUT% оказался в 9,3 раз, TOTAL IG% в 3,9 раза, TOTAL IG# в 2,9 раза выше во второй группе по сравнению с первой ($p<0,01$). При сравнении групп № 3 и № 4 показатели RE-NEUT%, RE-NEUT#, TOTAL IG%, TOTAL IG# оказались значимо выше ($p<0,001$) в 4 группе (в 12,6, 10,8, 4,8, 4,9 раз соответственно). Для параметров RE-NEUT%, NE-SFL и нейтрофильного индекса NE-SFL/NE-FSC установлена высокая отрицательная предиктивность относительно уровней стандартных маркеров воспаления. Показатели RE-NEUT% ниже 2,9, NE-SFL ниже 45,1, индекса NE-SFL/NE-FSC ниже 0,54 с вероятностью более 95% свидетельствуют о концентрации ПКТ ниже 1 нг/мл ($p<0,0001$). Значения NEUT% ниже 1,8, NE-SFL ниже 44,6, индекса NE-SFL/NE-FSC ниже 0,51 с вероятностью более 97% свидетельствуют о концентрации СРБ ниже 10 мг/л ($p<0,0001$). Все исследуемые гематологические параметры, за исключением количества лейкоцитов, имели значимые корреляционные связи слабой силы с концентрацией ПКТ и СРБ.

Заключение. Внедрение в рутинную практику обследования детей с врожденной пневмонией или подозрением на нее таких параметров, как RE-NEUT%, TOTAL IG%, NE-SFL, нейтрофильный индекс NE-SFL/NE-FSC, может способствовать сокращению количества определений классических биохимических маркеров воспаления и улучшению оценки состояния детей как на этапе поступления в стационар, так и в ходе мониторинга их состояния в дальнейшем.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: расширенные параметры гематологического анализатора, параметры воспаления, реактивность нейтрофилов, гемограмма, общий анализ крови, сдвиг влево, незрелые гранулоциты, нейтрофильные индексы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Advanced and classical parameters of automated complete blood count in the diagnosis of congenital pneumonia in children

N. A. Sokolova^{1,2}, A. A. Moskalenko³, Yu. G. Abrosimova⁴, L. V. Pavlushkina⁴, A. M. Vedyakov⁴, E. V. Zilbert⁴, M. A. Traube⁴, O. A. Monakhova⁴, A. I. Chubarova^{1,4}

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Laboratory Research, Moscow, Russia

³ Institute of Laboratory Medicine, Moscow, Russia

⁴ N.F. Filatov Children's City Hospital, Moscow, Russia

SUMMARY

Objective. To study the clinical and diagnostic value of the extended parameters of automated complete blood count in patients with congenital pneumonia at different serum concentrations of C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT).

Materials and methods. A retrospective cohort single-center study was conducted; 203 patients with a confirmed Congenital Pneumonia were included. The extended parameters of automated complete blood count were performed using the hematological analyzer Sysmex XN (Sysmex Co., Japan) and were evaluated according to the serum concentrations of CRP and PCT.

All patients were divided into 4 groups: group 1 (serum PCT level <1 ng/ml), group 2 (PCT level >1 ng/ml); group 3 (PCT concentration <10 mg/l), group 4 (PCT concentration >10 mg/l).

Results. The RE-NEUT% index turned out to be 9.3 times, TOTAL IG% 3.9 times, TOTAL IG# 2.9 times higher in the second group compared to the first one ($p<0.01$). When comparing groups 3 and 4, the indicators of RE-NEUT%, RE-NEUT#, TOTAL IG%, TOTAL IG# were higher ($p<0.001$) in the group 4 than in the group 3 (12.6, 10.8, 4.8, 4.9 times respectively). For the parameters RE-NEUT%, NE-SFL and the neutrophil index NE-SFL/NE-FSC, a high negative predictivity was established relative to the levels of standard markers of inflammation. RE-NEUT% below 2.9, NE-SFL below 45.1, NE-SFL/NE-FSC index below 0.54 indicate a PCT level below 1 ng/ml with a probability of more than 95% ($p<0.0001$). Values of RE-NEUT% below 1.8, NE-SFL below 44.6, NE-SFL/NE-FSC index below 0.51 indicate a serum CRP level below 10 mg/l with a probability of more than 97% ($p<0.0001$). All the hematological parameters studied, except the white blood cell quantity had significant weak correlation with serum PCT and CRP concentrations.

Conclusion. The introduction of such parameters as RE-NEUT%, TOTAL IG%, NE-SFL, and neutrophil index NE-SFL/NE-FSC into routine laboratory practice for examining children with congenital pneumonia or suspected pneumonia may help to reduce the number of examinations of classical biochemical inflammatory markers and improve the assessment of children's condition both at the admission to hospital and during subsequent monitoring of their condition.

KEYWORDS: advanced parameters of the hematological analyzer, inflammation parameters, neutrophil reactivity, hemogram, complete blood count, left shift, immature granulocytes, neutrophil indices.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

В настоящее время остается актуальным вопрос дифференциальной диагностики инфекционной и неинфекционной патологии, максимально быстрой оценки степени выраженности воспалительного ответа у детей, поступающих в стационар с клиническими признаками воспалительного процесса, причем необходимость лабораторного обследования пациента возникает сразу при поступлении в больницу. Рутинными тестами, которые используют для этой цели, являются определение концентрации С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови и количества лейкоцитов, реже используют концентрацию ферритина, которую стали чаще анализировать в клинической практике в период пандемии SARS-CoV2. Клинический анализ крови

входит в обязательный перечень исследований у пациентов в большинстве клинических рекомендаций и стандартов лечения. По диагностическому значению определения числа лейкоцитов, сдвига влево в лейкоцитарной формуле при классическом ее подсчете в окрашенных мазках крови имеется огромное количество информации, но стандартные показатели общего анализа крови не позволяют сделать однозначных выводов о тяжести воспалительного процесса, хотя данные параметры активно используются в критериях для определения сепсиса.

В настоящее время для оценки воспалительной реакции идеальный маркер не найден, хотя, безусловно, есть высокая диагностическая и прогностическая ценность биохимических

маркеров воспаления, которая определяется высокой корреляцией их содержания в плазме крови пациента с тяжестью течения воспалительного процесса. Для всех провоспалительных маркеров известны ограничения в применении. Кроме того, есть сложности в использовании биохимических маркеров воспаления у детей, особенно у новорожденных. Необходимо отметить, что затраты на исследование в сыворотке/плазме крови концентраций СРБ, ПКТ, пресепсина, ферритина, фактора некроза опухоли α , интерлейкинов-6, 8, 10, 12 и других, являются значительными, а лучше всего эти тесты работают в комплексе, поэтому сложно обойтись применением 1–2 тестов в реальной клинической практике. С другой стороны, в настоящее время абсолютное большинство лабораторий оснащено гематологическими анализаторами класса 5-DIFF и более современными моделями, что дает возможность получить без дополнительных финансовых, временных и других затрат расширенные параметры гематологического исследования крови. Кроме определения базовых показателей общего анализа крови, в настоящее время есть возможность подробно проанализировать размер, внутреннюю структуру клеток и даже их метаболическую активность. Расширенных параметров гематологического анализатора достаточно много, постоянно появляются новые, но есть существенные трудности с внедрением их в практику прежде всего в связи с недостаточной изученностью их прогностической и диагностической ценности.

Актуальной проблемой неонатологии остается своевременная диагностика врожденных пневмоний у детей. Врожденная пневмония (ВП) – заболевание, возникшее во внутриутробном периоде развития ребенка в результате восходящей инфекции через хориоамниотические мембраны, гематогенным (трансплацентарным) путем либо при интранатальном инфицировании, проявляется обычно в первые 72 часа после рождения [1]. Согласно официальным данным Росстата, заболеваемость врожденной пневмонией в нашей стране составляет около 1 % среди доношенных новорожденных и около 8 % среди недоношенных, родившихся с массой тела 1000 и более грамм; летальность – 1,0 % и 1,3 %, соответственно [1].

У недоношенных детей, а также детей, рожденных с очень низкой массой тела, с экстремально низкой массой тела после рождения часто выявляется дыхательная недостаточность. Однако установить точную причину данного явления сложно, поскольку дыхательная недостаточность может быть связана как с незрелостью легочной системы, так и с врожденной пневмонией. При этом рентгенологические изменения легких в первые 48–72 часов жизни у таких детей носят неспецифический характер [2]. Для данного контингента пациентов становится критически важным оценить наличие и выраженность воспалительного ответа.

В последние 10 лет в клиническую практику пришло большое число дополнительных показателей общего анализа крови (ОАК), которые получают при исследовании крови на высокотехнологических гематологических анализаторах последнего поколения, в том числе несколько показателей, оценивающих состояние нейтрофилов периферической крови. Показана эффективность использования данных параметров для оценки степени выраженности воспалительной реакции, в том числе при сепсисе [3, 4, 5].

Целью нашего исследования было изучение клинической и диагностической значимости изменения расширенных параметров автоматизированного гематологического исследования крови RE-NEUT%, NE-SFL и нейтрофильного индекса NE-SFL/NE-FSC у пациентов с врожденной пневмонией с различной концентрацией СРБ и ПКТ.

Материалы и методы

В ретроспективное когортное одноцентровое исследование были включены данные лабораторных и клинических профилей 203 пациентов, с подтвержденным диагнозом «Врожденная пневмония», госпитализированных в ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова ДЗМ» в период с 01 января по 31 декабря 2023 года. Для набора группы были обработаны данные из следующих программ: клинической информационной системы единой медицинской информационно-аналитической системы (КИС ЕМИАС) г. Москвы и единой городской лабораторной информационной системы «ПАЛИК-ЭФИР».

Нами были разработаны критерии включения и исключения из исследования, которые представлены ниже.

Критерии включения

- рентгенологически подтвержденная врожденная пневмония в качестве основного диагноза у пациента;
- наличие необходимых лабораторных данных у пациента в первые или вторые сутки пребывания пациента в стационаре.

Критерии исключения

- наличие тяжелой сочетанной врожденной патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой и др. систем;
- наличие наследственных синдромов.

В группу исследования было включено 203 пациента стационара. Средний возраст больных на момент поступления в стационар был $4,40 \pm 2,77$ дня (разброс составил 1–21 день). Все пациенты были разделены на 4 группы: группа № 1 (концентрация ПКТ <1 нг/мл), группа № 2 (концентрация ПКТ >1 нг/мл); группа № 3 (концентрация СРБ <10 мг/л), группа № 4 (концентрация СРБ >10 мг/л).

Для лабораторного обследования пациентов в период госпитализации у всех детей был осуществлен забор крови с использованием одноразовых систем для взятия крови на 1-й или 2-й дни пребывания в стационаре согласно назначениям лечащего врача. В дальнейшем для обработки включали в исследование только те данные общего анализа крови, когда одновременно с общим клиническим анализом крови производился забор крови для определения концентрации СРБ и ПКТ. В ходе исследования использовали цельную кровь для проведения гематологических исследований и сыворотку крови для проведения биохимических исследований. Концентрации в крови гематологических и биохимических параметров были определены в течение двух часов после получения биологического материала лабораторией. Основные и расширенные гематологические показатели определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XN (Sysmex Co., Япония) в обязательном порядке на 1-й

или 2-й день поступления в стационар, а в последующем по назначению лечащего врача. В основе определения популяций и субпопуляций лейкоцитов лежит метод проточной цитофлуориметрии. Автоматический гематологический анализатор осуществляет забор определенного количества цельной стабилизированной КЗ-ЭДТА крови, разбавляет ее по определенной схеме и далее добавляет к раствору флуоресцентный краситель, который связывается с нуклеиновыми кислотами в клетках крови. Окрашенный образец крови транспортируется внутри анализатора в проточную измерительную ячейку и периодически освещается твердотельным лазерным лучом длиной волны 663 нм. Лазерный луч, проходя через клетки крови, генерирует несколько сигналов, которые регистрируются прибором. Основными являются 3 сигнала – это интенсивность бокового светорассеяния (SSC), прямого светорассеяния (FSC) и интенсивность флуоресцентного сигнала (SFL).

На основании различной комбинации измеряемых параметров прямого и бокового светорассеяния, флуоресценции клеток нейтрофильного ряда на гематологическом анализаторе Sysmex XN были рассчитаны несколько дополнительных параметров, которые ранее не исследовались у выбранного нами контингента пациентов:

1. RE-NEUT% – относительное количество реактивных нейтрофилов (%), данный параметр является сложным интегральным показателем, рассчитываемым на основе их флуоресцентного свечения [6];
2. RE-NEUT# – абсолютное количество (концентрация) реактивных нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$;
3. NE-SFL – реактивная интенсивность нейтрофилов, представляет собой среднюю величину интенсивности флуоресценции нейтрофилов; увеличивается пропорционально содержанию нуклеиновых кислот в нейтрофилах, отражает метаболическую активность нейтрофилов;
4. NE-FSC – интенсивность прямого светорассеяния, отражающее размер нейтрофилов;
5. Нейтрофильный индекс, представляющий отношение $\text{NE-SFL} \text{ к } \text{NE-FSC} = \text{NE-SFL}/\text{NE-FSC}$;
6. NE-width-Y – величина размаха субпопуляции нейтрофилов по оси SFL на скатерограмме WDF;
7. IG% – относительное количество незрелых гранулоцитов, в число которых входят промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты;
8. IG# – абсолютное количество незрелых гранулоцитов, в число которых входят промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты; $\times 10^9/\text{л}$;
9. TOTAL IG% – показатель, который является суммой количества реактивных нейтрофилов и незрелых гранулоцитов, выраженный в относительных единицах;
10. TOTAL IG# – абсолютное количество реактивных нейтрофилов и незрелых гранулоцитов, $\times 10^9/\text{л}$.

Кроме того, были определены некоторые классические гематологические параметры, такие как:

1. количество лейкоцитов (WBC), $\times 10^9/\text{л}$;
2. абсолютное количество нейтрофилов (NEUT#), $\times 10^9/\text{л}$;
3. относительное количество нейтрофилов (NEUT%);
4. рассчитан показатель NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам.

Одновременно с общим анализом крови в полученных образцах сыворотки крови новорожденных детей определяли концентрацию СРБ иммунотурбидиметрическим методом с использованием тест-систем Beckman Coulter на биохимическом анализаторе AU 680 Beckman Coulter. Определение концентрации прокальцитонина выполняли иммунохемилюминесцентным методом с использованием тест систем Mindray на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Mindray CL-2000i в сыворотке крови новорожденных детей.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета статистических прикладных программ Biosofteasyroonline <http://biosoft.erciyes.edu.tr/app/easyROC/>. Возраст пациентов описан средним значением и стандартным отклонением, остальные количественные параметры представляли средним значением (MEAN), медианой (MEDIAN) и максимальным и минимальным значениями (MAX, MIN), значениями 25 % и 75 % квантили (25 % INC и 75 % INC), среднеквадратическим отклонением (SD), статистически значимым считали $p < 0,05$.

За пороговые значения провоспалительных биомаркеров в нашем исследовании были приняты следующие уровни: для СРБ $> 10 \text{ мг/л}$; а для ПКТ $> 1 \text{ нг/мл}$. Такие значения были нами выбраны, поскольку референтные значения концентрации СРБ в первые 28 дней жизни составляют до 10 мг/л ; период до 4 дня жизни крайне сложен для интерпретации уровня прокальцитонина, а референтные значения уровня ПКТ на 4–28 день жизни равны $0,5 \div 0,95 \text{ нг/мл}$ [1]. На основании этих пороговых значений результаты всех измерений во все дни для всех пациентов, у кого одновременно выполнялись измерения ОАК, ПКТ и СРБ были распределены на следующие группы: группа № 1 (уровень ПКТ $< 1 \text{ нг/мл}$) и группа № 2 (уровень ПКТ $> 1 \text{ нг/мл}$); а также группа № 3 (концентрация СРБ $< 10 \text{ мг/л}$) и группа № 4 (концентрация СРБ $> 10 \text{ мг/л}$).

Результаты исследования

В результате оценки выбранных для сравнения гематологических параметров исследования периферической крови было выяснено, что в группе пациентов с врожденной пневмонией и уровнем ПКТ $> 1 \text{ нг/мл}$ (группа 2) все исследованные гематологические показатели отличаются от аналогичных в группе 1 за исключением общего количества лейкоцитов (WBC), относительного и абсолютного количества незрелых гранулоцитов (IG%, IG#) и абсолютного количества нейтрофилов. Наиболее яркие отличия выявлены для показателя RE-NEUT%, данный параметр в 9,3 раза выше в группе пациентов с уровнем ПКТ $> 1 \text{ нг/мл}$ (группе № 2); параметра TOTAL IG%, который в 3,9 раза выше в группе № 2; показателя TOTAL IG#, который выше в 2,9 раза в группе № 2, чем в группе № 1.

В результате оценки выбранных для сравнения гематологических показателей исследования периферической крови было выявлено, что в группе пациентов с врожденной пневмонией и уровнем СРБ $> 10 \text{ мг/л}$ (группа 4) все исследованные параметры статистически значимо ($p < 0,05$) отличаются от таковых в группе 3 (с низкой концентрацией СРБ в сыворотке крови). Наиболее показательны изменения следующих параметров: в группе с концентрацией СРБ $> 10 \text{ мг/л}$ значения RE-NEUT% выше в 12,6

Таблица 1
Значение исследованных параметров общего анализа крови и концентрации ПКТ в сыворотке крови у детей в группах № 1 и № 2

Параметр	ПКТ>1 нг/мл (N=22)							ПКТ<1 нг/мл (N=181)							p
	MIN	MAX	Q25	Q75	SD	MEDIAN	MEAN	MIN	MAX	Q25	Q75	SD	MEDIAN	MEAN	
ПКТ, нг/мл	1,22	100,00	2,21	24,76	26,93	8,03	20,65	0,06	0,98	0,12	0,32	0,18	0,18	0,25	0,002
NE-SFL	40,90	83,10	45,98	53,53	8,99	49,35	51,51	31,40	50,20	39,55	43,40	3,11	41,70	41,30	<0,0001
NE-SFL/NE-FSC	0,47	0,97	0,54	0,66	0,11	0,58	0,61	0,36	0,60	0,44	0,49	0,04	0,46	0,47	<0,0001
NE-width-Y	22,99	101,05	33,00	62,04	20,56	43,49	49,50	21,02	83,03	25,99	35,02	10,30	28,99	32,34	0,001
RE-NEUT%	0,00	31,78	1,21	16,44	9,70	10,61	11,23	0,00	15,90	0,00	0,34	2,79	0,00	1,21	<0,0001
TOTAL IG%	0,30	34,48	5,38	24,71	10,45	14,05	14,84	0,20	35,45	0,70	4,70	5,38	1,40	3,78	<0,0001
RE-NEUT#	0,00	7,18	0,09	2,00	1,73	0,94	1,51	0,00	6,94	0,00	0,04	0,80	0,00	0,25	0,003
TOTAL IG#	0,03	7,78	0,80	2,04	2,21	1,43	2,11	0,01	16,14	0,07	0,64	1,73	0,20	0,73	0,01
NEUT%	28,00	81,90	43,63	68,65	15,98	60,80	56,95	9,30	81,60	26,35	44,60	15,72	34,20	37,57	<0,0001
NEUT#	0,74	19,83	3,32	14,78	5,89	6,45	8,41	0,77	42,45	2,62	6,95	6,04	4,02	5,76	0,063
IG#	0,01	4,43	0,05	0,73	0,98	0,22	0,61	0,01	9,19	0,07	0,44	0,97	0,17	0,48	0,580
IG%	0,20	17,10	0,78	5,00	4,15	1,80	3,61	0,20	20,20	0,60	3,50	2,97	1,30	2,57	0,275
NLR	0,51	8,06	1,36	4,18	1,98	2,26	2,85	0,12	11,81	0,50	1,41	1,54	0,79	1,31	0,002
WBC	1,65	26,14	8,18	20,70	7,47	10,93	13,75	5,22	57,47	9,75	15,38	7,23	12,29	13,77	0,990

Примечание: N – количество измерений; Q – соответствующие квартили; p- уровень значимости.

Таблица 2
Значение исследованных параметров общего анализа крови и уровня СРБ в группах № 3 и № 4

Параметр	СРБ>10 мг/л (N=40)							СРБ<10 мг/л (N=603)							p
	MIN	MAX	Q25	Q75	SD	MEDIAN	MEAN	MIN	MAX	Q25	Q75	SD	MEDIAN	MEAN	
СРБ, мг/л	10,26	156,57	14,25	52,05	36,62	24,27	41,25	0,00	9,96	0,21	1,68	1,82	0,52	1,32	<0,0001
NE-SFL	40,10	83,10	43,55	50,50	7,87	47,05	48,75	31,40	65,40	40,10	43,50	3,12	41,90	41,80	<0,0001
NE-SFL/NE-FSC	0,45	0,97	0,52	0,59	0,10	0,54	0,57	0,36	0,70	0,44	0,48	0,04	0,46	0,47	<0,0001
NE-width-Y	22,99	101,05	29,02	55,26	17,66	37,52	43,63	20,00	86,98	25,04	31,96	8,73	27,99	30,36	<0,0001
RE-NEUT%	0,00	31,78	0,00	14,31	9,42	5,72	8,41	0,00	15,90	0,00	0,00	2,00	0,00	0,67	<0,0001
TOTAL IG%	0,30	34,48	2,23	21,47	10,71	7,29	11,95	0,10	35,45	0,60	2,50	4,07	1,00	2,49	<0,0010
RE-NEUT#	0,00	7,18	0,00	1,78	1,79	0,55	1,29	0,00	6,94	0,00	0,00	0,51	0,00	0,12	<0,0001
TOTAL IG#	0,03	9,77	0,32	2,00	2,41	0,94	1,94	0,01	16,14	0,06	0,30	1,10	0,11	0,40	<0,0001
NEUT%	28,00	85,10	44,60	70,45	15,27	56,10	57,22	6,90	82,30	24,00	41,30	13,65	31,30	33,82	<0,0001
NEUT#	0,74	32,19	5,62	14,65	6,49	6,55	9,29	0,54	42,45	2,37	5,13	3,94	3,48	4,40	<0,0001
IG#	0,02	4,43	0,11	0,79	0,98	0,26	0,65	0,01	9,19	0,05	0,27	0,63	0,11	0,28	0,025
IG%	0,30	17,10	0,88	5,38	4,07	1,75	3,54	0,10	20,20	0,50	2,10	2,33	0,90	1,81	0,012
NLR	0,51	19,86	1,35	4,33	3,92	1,96	3,43	0,11	11,81	0,45	1,15	1,14	0,68	1,00	<0,0001
WBC	1,65	43,47	10,315	20,9275	7,805909	12,94	15,22025	3,73	57,47	9,28	13,78	5,408087	11,41	12,16182	0,0204

Примечание: N – количество измерений; Q – соответствующие квартили; p- уровень значимости.

раза, RE-NEUT# выше в 10,8 раза, TOTAL IG% выше в 4,8 раза, TOTAL IG# выше в 4,9 раза, чем в группе 3. Кроме того, в этих группах статистически значимо отличаются классические параметры общего анализа крови, например, количество лейкоцитов увеличено в 2 раза в группе № 4 по сравнению с группой № 3, показатель NLR выше в 3,4 раза в группе № 4 по сравнению с группой № 3.

В ходе проведенного ROC-анализа моделей на основе исследованных нами гематологических показателей мы, в первую очередь, обратили внимание на те из них, для которых получили максимальные и минимальные значения площади под кривой (AUC). Те параметры, для которых AUC менее 0,6, не могут использоваться в диагностике, поскольку, если AUC 0,5–0,6, то качество модели неудовлетворительное [7], поэтому в дальнейшем мы их подробно не рассматривали в нашей работе. Если же AUC находится в диапазоне от 0,8 до 1,0, то качество модели очень хорошее или же отличное при приближении к 1,0. Максимальные площади под кривой имеют следующие расширенные гематологические показатели: NE-SFL, NE-SFL/NE-FSC, RE-NEUT%.

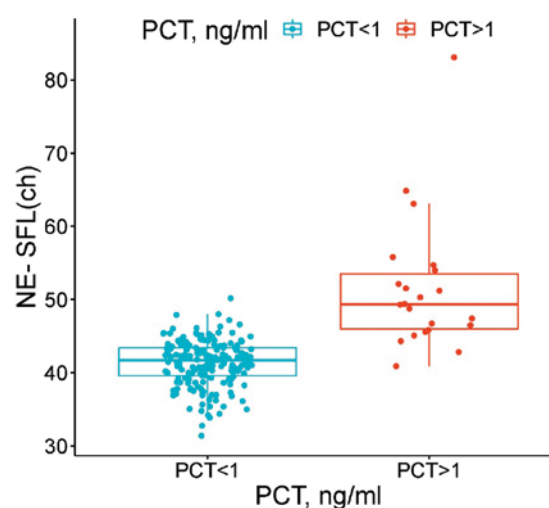


Рисунок 1. BOX PLOT для результатов сравнительного анализа по показателю NE-SFL в группах пациентов с текущими уровнями ПКТ<1 нг/мл (группа 1) и ПКТ>1 нг/мл (группа 2)
Примечание: ПКТ – концентрация прокальцитонина, нг/мл; NE-SFL – реактивная интенсивность нейтрофилов.

Таблица 3
Площадь под кривой (AUC), полученная при ROC-анализе модели прогноза вероятности выявления у пациентов с врожденной пневмонией уровня СРБ > 10 мг/л для исследованных параметров ОАК

Показатель	AUC
NE-SFL	0,850
NE-SFL/NE-FSC	0,913
NE-width-Y	0,784
RE-NEUT%	0,750
TOTAL IG%	0,817
RE-NEUT#	0,745
TOTAL IG#	0,813
NEUT%	0,872
NEUT#	0,789
IG#	0,661
IG%	0,660
NLR	0,858
WBC	0,623

Таблица 4
Площадь под кривой (AUC), полученная при ROC-анализе модели прогноза вероятности выявления у пациентов с врожденной пневмонией уровня ПКТ > 1 нг/мл для исследованных параметров ОАК

Показатель	AUC
NE-SFL	0,939
NE-SFL/NE-FSC	0,950
NE-width-Y	0,795
RE-NEUT%	0,828
TOTAL IG%	0,839
RE-NEUT#	0,802
TOTAL IG#	0,789
NEUT%	0,807
NEUT#	0,650
IG#	0,529
IG%	0,554
NLR	0,792
WBC	0,481

Для индекса RE-NEUT% был проведен ROC-анализ, в ходе которого было установлено, что при увеличении RE-NEUT% свыше 2,9 с чувствительностью – 0,72 (0,49÷0,89) и специфичностью – 0,85 (0,79÷0,89) можно выделить группу пациентов, у которых уровень ПКТ > 1 нг/мл ($p < 0,0001$). Индекс обладает высокой отрицательной предиктивностью, то есть если у пациента RE-NEUT% ниже 2,9, то с вероятностью 96%, уровень ПКТ ниже 1 нг/мл. Было установлено, что при увеличении RE-NEUT% свыше 1,8 с чувствительностью – 0,88 (0,85÷0,90) и специфичностью – 0,6 (0,43÷0,75) можно выделить группу пациентов, у которых концентрация СРБ в сыворотке крови превышает 10 мг/л ($p < 0,0001$). Если у пациента RE-NEUT% ниже 1,8, то с вероятностью 97,1% (94,4÷97,7%), концентрация СРБ в сыворотке крови у пациента ниже 10 мг/л.

Для индекса NE-SFL был проведен ROC-анализ, в ходе которого было установлено, что при увеличении NE-SFL свыше 45,1 с чувствительностью – 0,86 (0,65÷0,97) и специфичностью – 0,90 (0,85÷0,94) можно выделить группу пациентов, у которых концентрация ПКТ в сыворотке крови превышает 1 нг/мл ($p < 0,0001$). Индекс обладает высокой отрицательной предиктивностью, то есть если у пациента NE-SFL ниже 45,1, то с вероятностью 98,2% (94,1÷99,0%), концентрация ПКТ в сыворотке крови ниже 1 нг/мл. Было установлено, что при увеличении NE-SFL свыше 44,6 с чувствительностью – 0,72 (0,56÷0,85) и специфичностью – 0,84 (0,81÷0,87) можно выделить группу пациентов, у которых концентрация СРБ в сыворотке крови превышает 10 мг/л ($p < 0,0001$). Если у пациента NE-SFL ниже 44,6, то с вероятностью 97,9%, концентрация СРБ в сыворотке крови ниже 10 мг/л.

Для нейтрофильного индекса NE-SFL/NE-FSC был проведен ROC-анализ, в ходе которого было установлено, что при увеличении нейтрофильного индекса NE-SFL/NE-FSC свыше 0,54 с чувствительностью – 0,86 (0,65÷0,97) и специфичностью – 0,94 (0,90÷0,97) можно выделить группу пациентов, у которых концентрация ПКТ > 1 нг/мл ($p < 0,0001$). Индекс обладает высокой отрицательной предиктивностью, то есть если у пациента нейтрофильный индекс NE-SFL/NE-FSC ниже 0,54, то с вероятностью 98,3%, концентрация ПКТ ниже 1 нг/мл. Было получе-

Таблица 5
Основные данные ROC-анализа модели прогноза вероятности выявления у пациентов с врожденной пневмонией уровня ПКТ > 1 нг/мл для некоторых исследованных параметров ОАК

Показатель	AUC	Cut-Off	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)	PPV (95% ДИ)	NPV (95% ДИ)
RE-NEUT%,	0,828	2,9	72,7% [49–89]	85,1% [79,0–89,9]	37,2% [28,2–64,95]	96,3% [90,5–97,6]
NE-SFL	0,939	45,6	92,3% [64,0–99,8]	93,2% [84,9–97,8]	70,6% [49,5–99,0]	98,6% [91,1–99,5]
NE-SFL/NE-FSC	0,950	0,54	86,4% [65,1–97,1]	94,5% [90,1–97,3]	65,5% [50,2–90,9]	98,3% [94,4%–99,2]

Примечание: ДИ – доверительный интервал; PPV – positive predictive value (предсказательная ценность положительного результата); NPV – negative predictive value (предсказательная ценность отрицательного результата).

Таблица 6
Основные данные ROC-анализа модели прогноза вероятности выявления у пациентов с врожденной пневмонией уровня СРБ > 10 мг/л для некоторых исследованных параметров ОАК

Показатель	AUC	Cut-Off	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)	PPV (95% ДИ)	NPV (95% ДИ)
RE-NEUT%,	0,750	1,8	60,0% [43,3–75,1]	88,4% [85,6–90,8]	25,5% [21,1–40,9]	97,1% [94,4–97,7]
NE-SFL	0,850	44,6	72,5% [56,1–85,4]	84,2% [81,1–87,1]	23,4% [19,7–40,4]	97,9% [95,7–98,3]
NE-SFL/NE-FSC	0,913	0,51	82,5% [67,2–92,7]	87,6% [84,7–90,1]	30,6% [25,6–54,1]	98,7% [97,0–99,0]

Примечание: ДИ – доверительный интервал; PPV – positive predictive value (предсказательная ценность положительного результата); NPV – negative predictive value (предсказательная ценность отрицательного результата).

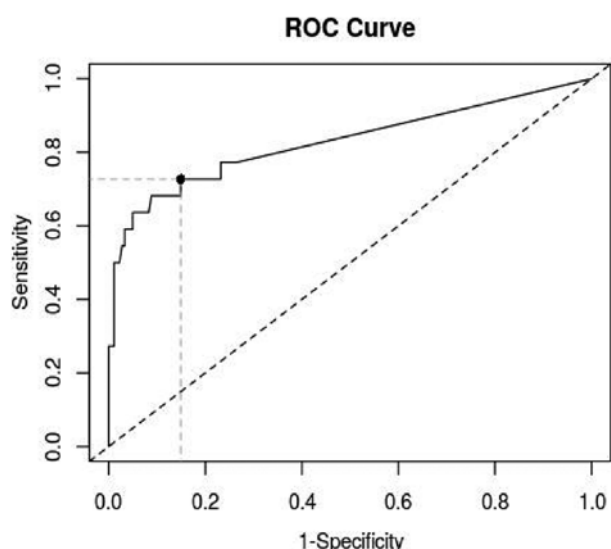


Рисунок 2. ROC-кривая анализа модели прогноза вероятности выявления у пациента уровня ПКТ>1 нг/мл для индекса RE-NEUT%

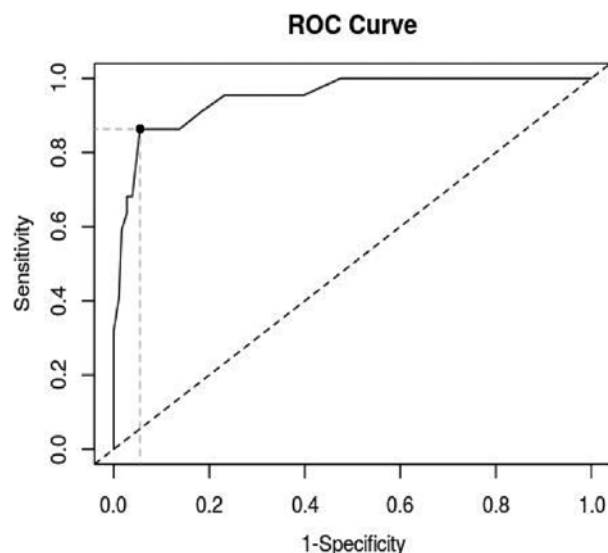


Рисунок 3. ROC-кривая анализа модели прогноза вероятности выявления у пациента уровня ПКТ>1 нг/мл для индекса NE-SFL/NE-FSC

но, что при увеличении нейтрофильного индекса NE-SFL/NE-FSC1 свыше 0,51 с чувствительностью – 0,82 ($0,67 \div 0,92$) и специфичностью – 0,87 ($0,84 \div 0,90$) можно выделить группу пациентов, у которых концентрация СРБ> 10 мг/л ($p < 0,0001$). Если у пациента нейтрофильный индекс NE-SFL/NE-FSC ниже 0,51, то с вероятностью 98,7% ($97,0 \div 99,0\%$), концентрация СРБ ниже 10 мг/л.

Для проверки статистической взаимосвязи гематологических и биохимических маркеров воспаления был проведен корреляционный анализ, для чего использовали расчет линейного коэффициента корреляции Спирмена (r) (табл. 7, 8).

Обсуждение

Активация нейтрофилов является индикатором врожденного иммунного ответа [8]. Появление в крови провоспалительных цитокинов даже в низких концентрациях способно вызывать активацию нейтрофилов [9]. С помощью современных гематологических анализаторов появилась возможность оценивать активированные нейтрофилы, используя для этого целый ряд параметров, такие как реактивные нейтрофилы, незрелые гранулоциты и некоторые другие, не прибегая к микроскопическим методам исследования, что всегда сопряжено с высокими трудовыми и временными затратами. Время выполнения автоматизированного исследования крови занимает несколько минут, а по его результатам лечащий врач может принять обоснованное решение о дальнейшем лабораторном обследовании пациента. В ходе данного исследования было установлено, что при выявлении у пациента врожденной пневмонии или при подозрении на врожденную пневмонию и обнаружении в общем анализе крови значения ряда параметров (RE-NEUT%, NE-SFL, NE-SFL/NE-FSC) ниже определенных пороговых значений (табл. № 5,6) исследование концентраций СРБ и ПКТ не является обязательным, поскольку их значения с очень высокой вероятностью (96–98%) находятся в пределах референтных значений. В ходе мониторинга состояния данных пациентов можно значительно уменьшить число исследований СРБ и ПКТ, определяя их только при изменении уровней расширенных параметров общего анализа крови. Важно

Таблица 7
Данные корреляционного анализа связи гематологических параметров с концентрацией ПКТ в сыворотке крови

Параметр	r	p
NE-SFL	0,29	<0,0001
NE-SFL/NE-FSC	0,43	<0,0001
NE-width-Y	0,41	<0,0001
RE-NEUT%	0,42	<0,0001
TOTAL IG%	0,46	<0,0001
RE-NEUT#	0,40	<0,0001
TOTAL IG#	0,44	<0,0001
NEUT%	0,51	<0,0001
NEUT#	0,40	<0,0001
IG#	0,28	<0,0001
IG%	0,28	<0,0001
NLR	0,52	<0,0001
WBC	0,19	0,008

Гематологические параметры имели значимые корреляционные связи слабой силы с концентрацией ПКТ.

Таблица 8
Данные корреляционного анализа связи гематологических параметров с концентрацией СРБ в сыворотке крови

Параметр	r	p
NE-SFL	0,26	<0,0001
NE-SFL/NE-FSC	0,46	<0,0001
NE-width-Y	0,22	<0,0001
RE-NEUT%	0,22	<0,0001
TOTAL IG%	0,29	<0,0001
RE-NEUT#	0,22	<0,0001
RE-NEUT #	0,27	<0,0001
NEUT%	0,43	<0,0001
NEUT#	0,34	<0,0001
IG#	0,20	<0,0001
IG%	0,21	<0,0001
NLR	0,41	<0,0001
WBC	0,01	0,014

Гематологические параметры, за исключением концентрации лейкоцитов, имели значимые корреляционные связи слабой силы с концентрацией СРБ в сыворотке крови.

также отметить, что оценка уровня некоторых провоспалительных маркеров, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6 очень полезна для оценки тяжести течения воспалительного процесса или диагностики сепсиса, но получение результатов этих исследований очень отсрочено по времени из-за сложности выполнения этих тестов и их высокой стоимости. Клинические же решения часто нужно принимать в срочном порядке, длительное ожидание может привести к значительному ухудшению состояния пациента.

В нашем исследовании показатель незрелые гранулоциты у детей с врожденной пневмонией варьировал от 0,3 % до 17,1 %, что в целом согласуется с результатами, полученными в нескольких работах по данной теме [10,11,12]. В исследовании Jeon K. et al. было показано, что показатель IG% был значительно выше (медиана – 6,4 % [95 % ДИ 3,1–11,6 %]) в группе пациентов с тяжелыми ожогами и сепсисом по сравнению с группой пациентов с тяжелыми ожогами и без сепсиса (медиана – 1,4 % [95 % ДИ 0,6–4,4 %], $p < 0,001$). Оптимальная точка cut off, полученная в ходе ROC-анализа модели прогноза наличия сепсиса у пациентов с тяжелыми ожогами, – 3 % [10]. В выполненном нами исследовании медиана IG%=1,8 %, среднее значение IG%=3,61 % в группе пациентов с уровнем ПКТ>1 нг/мл, а в группе пациентов с СРБ>10 мг/л медиана IG%=1,75 %, среднее значение IG%=3,54 %. В исследовании Güngör A. et al. изучали изменения показателя IG% у детей с признаками бактериальной инфекции. Авторами было показано, что в группе детей с тяжелой бактериальной инфекцией уровень IG% был выше – $0,84 \pm 1,21$, тогда как в группе детей без тяжелой бактериальной инфекции $0,27 \pm 0,20$ ($p = 0,001$) [11]. Наиболее высокие значения IG% в работе Güngör A. et al. были выявлены у детей с сепсисом: IG%= $3,7 \pm 3,5$ %; а также у детей с бактериальным менингитом IG%= $1,6 \pm 1,3$ % [11]. В исследовании Bhansaly P. et al. было продемонстрировано, что показатели IG% и IG# являются самыми ранними предикторами сепсиса даже по сравнению с концентрациями ПКТ и лактата, а также то, что данные параметры являются доступными, недорогими и быстрыми инструментами для дифференциальной диагностики сепсиса [12].

В исследовании Черныш Н. Ю. с соавторами изучались такие параметры гемограммы как RE-NEUT, TOTAL IG, интенсивность реактивности нейтрофилов (NEUT-RI) у пациентов с подтвержденной методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) вирусной инфекцией (аденовирусной, бокавирусной, риновирусной, коронавирусной и др.) [9]. В работе было установлено, что на второй день госпитализации у пациентов с вирусной инфекцией показатель RE-NEUT был выше в 11,7 раза по сравнению с уровнем RE-NEUT в контрольной группе (среднее значение – 18,2 и 1,5 соответственно, $p=0,009$). В исследовании, выполненном нами, получены сходные результаты, например, значения RE-NEUT% выше в группе детей с концентрацией СРБ>10 мг/л в 12,6 раза, по сравнению с группой, в которой концентрация СРБ менее 10 мг/л. Кроме того, в исследовании Черныш Н. Ю. с соавторами было выявлено статистически значимое различие уровней параметра TOTAL IG между группой пациентов с вирусной инфекцией и контрольной группой без инфекции: на второй день после госпитализации среднее значение TOTAL IG=19,8 в основной группе и TOTAL IG=1,9 в контрольной группе. В исследовании,

выполненном нами, также были установлены похожие изменения, например, параметр TOTAL IG% в 3,9 раза выше в группе детей с уровнем ПКТ>1 нг/мл по сравнению с группой детей с низкой концентрацией ПКТ в сыворотке крови, а в группе пациентов с концентрацией СРБ>10 мг/л TOTAL IG% выше в 4,8 раза по сравнению с группой детей с низкой концентрацией СРБ в сыворотке крови.

В ряде работ [8, 9, 13] изучаются такие параметры, как интенсивность реактивности нейтрофилов (NEUT-RI) и интенсивность гранулярности нейтрофилов (NEUT-GI). В исследовании E.M.A. Mantovani et al. изучали роль NEUT-RI, который связан с метаболической активностью нейтрофилов, в диагностике сепсиса [8]. В данном исследовании параметр NEUT-RI показал более высокую отрицательную прогностическую ценность по сравнению с ПКТ и СРБ (87,4 % против 83,9 % и 86,6 %, $p=0,038$). При этом, в отличие от ПКТ и СРБ, для показателя NEUT-RI не было выявлено значительных различий в группе пациентов с сепсисом между теми, у которых была почечная недостаточность и теми, у которых функция почек не была нарушена [8]. Однако, с помощью этого параметра в данном исследовании не удалось определить тяжесть течения септического процесса. В работе Черныш Н. Ю. с соавторами не было выявлено статистически значимой разницы для параметра NEUT-RI, значение данного показателя было выше у пациентов с подтвержденной вирусной инфекцией в 1,1 раза по сравнению с контрольной группой на второй день госпитализации, а на 7-й день госпитализации в 1,04 раза [9]. В работе W. Domerecka et al. было установлено в ходе ROC-анализа модели диагностики аутоиммунного гепатита с помощью расширенных параметров ОАК, что такие параметры как NEUT-RI (чувствительность – 83,33 %, специфичность – 73,33 %; AUC = 0,86; $p < 0,0001$) и NEUT-GI (чувствительность – 73,33 %, специфичность – 86,67 %; AUC = 0,80; $p < 0,0001$) могут быть простыми и полезными маркерами для диагностики аутоиммунного гепатита, а также для мониторинга данного заболевания [13].

В литературе есть данные об изучении таких расширенных параметров ОАК как NE-SFL и NE-WY. NE-WY представляет собой коэффициент осцилляции величины NE-SFL (отношение разницы максимального и минимального значения к средней величине). В исследование Y. Miyajima с соавторами было включено 93 пациента с острой бактериальной инфекцией: у 24 пациентов была установлена бактериемия путем двукратного посева крови [14]. Параметры NE-SFL и NE-WY были значительно выше у пациентов с бактериемией, чем у пациентов без бактериемии ($p < 0,005$ соответственно). Для значений параметров NE-SFL и NE-WY была выявлена положительная корреляция с бактериальной нагрузкой, определенной методом ПЦР ($r=0,384$ и $r=0,374$, $p < 0,005$, соответственно). Концентрация интерлейкина-6 наиболее значимо коррелировала с NE-SFL ($r=0,57$; $p < 0,001$) и NE-WY ($r=0,68$; $p < 0,001$), за ними следовали ПКТ ($r=0,56$ и $r=0,59$) и пресепсин ($r=0,30$ и $r=0,38$, соответственно) [14]. В ходе ответа на бактериальную инфекцию наблюдается гибель нейтрофилов путем апоптоза, некроза и нетоза, что, вероятно, ведет к большому разнообразию нуклеиновых кислот в данных клетках, и отражается на разбросе величины параметра NE-WY [14]. В ходе ROC-анализа для модели прогнозирования наличия

бактериемии у пациентов с острой бактериальной инфекцией для параметра NE-SFL были получены следующие данные: AUC=0.685 (чувствительность – 66,7%; специфичность – 74,3%; точка cutoff=52,2); а для показателя NE-WY: AUC=0.708 (чувствительность – 62,5%; специфичность – 62,2%; точка cutoff = 734) [14]. В исследовании, выполненном нами, для индекса NE-SFL был проведен ROC-анализ, в ходе которого было установлено, что при увеличении NE-SFL свыше 45,1 с чувствительностью – 86% и специфичностью – 90% можно выделить группу пациентов, у которых уровень ПКТ>1 нг/мл ($p<0,0001$); а при увеличении NE-SFL свыше 44,6 с чувствительностью – 72% и специфичностью – 84% можно выделить группу пациентов, у которых уровень СРБ> 10 мг/л ($p<0,0001$).

В ряде исследований изучали изменения параметров активации нейтрофилов NE-WX, NE-WY и NE-WZ в качестве потенциальных маркеров для диагностики сепсиса, системного воспалительного ответа. Параметры NE-WX, NE-WY и NE-WZ рассчитываются в соответствии с шириной распределения и представляют собой коэффициенты осцилляции нейтрофилов по гранулярности, активности и размеру клеток, исключая выбросы ниже высоты пика 20% на кривой распределения. Yaoling Luo et al. установили, что у пациентов с опухолями и наличием сепсиса уровни NE-WX, NE-WY и NE-WZ значительно выше, по сравнению как с группой пациентов с опухолями без сепсиса, так и с группой здоровых лиц [15]. В работе Kwiecie I. с соавторами было выявлено, что параметры NE-WX, NE-WY и NE-WZ значительно выше у пациентов с активной фазой COVID-19 и у реконвалесцентов с данной инфекцией по сравнению с контрольной группой [16].

На данном этапе расширенные параметры гемограммы, описывающие состояние нейтрофилов в периферической крови, полностью не могут заменить биохимические маркеры, но в литературе все больше информации об их клиническом применении. Стоит отметить, что большинство исследований, в том числе и выполненное нами, имеют ряд ограничений, а именно:

- показатели NE-SFL и NE-FSC зависят от индивидуальных настроек прибора, и ввиду того, что исследование одноцентровое, необходимо повторить модель исследования в других медицинских организациях на других приборах;
- показатели NE-width-Y, RE-NEUT#,% и TOTAL IG#,% обладают большей универсальностью, поскольку учитывается не среднее значение флуоресцентного свечения (NE-SFL), а размах нейтрофильной популяции. Тем не менее требуется подтверждение полученных результатов в других центрах, поскольку эти параметры были разработаны сравнительно недавно. Кроме того, данные показатели могут рассчитываться только в лабораторной информационной системе на основе данных с анализатора и ещё не внедрены в базовые установки на анализаторах Sysmex XN, что снижает их доступность, и, несмотря на очевидную клиническую значимость, ведет к ограничению их использования в реальной практике. Однако изучение данных параметров может привести к разработке и другими производителями гематологических анализаторов сходного по клиническому применению параметра;

- в работе учитывались измерения от всех пациентов за все дни, поскольку в первый день поступления измерения СРБ и ПКТ выполнялись не для всех пациентов, и данных было недостаточно для получения статистически достоверных результатов. Ввиду этого для более успешного внедрения в широкую практику данных показателей в будущих исследованиях важно оценить особенности этих параметров в острой фазе заболевания, в первый день (на момент поступления пациента в стационар) в зависимости от гестационного и паспортного возраста новорожденных детей;
- поскольку, дизайн исследования был ретроспективный, не было возможности увеличить группу пациентов, которым определяли концентрации ПКТ, а также сопоставить во всех точках данные ОАК, концентрации ПКТ и СРБ.

Выводы

1. Были получены пороговые значения для индекса RE-NEUT% (2,9 и 1,8 соответственно), позволяющие с вероятностью 96–97% выявлять группу пациентов, у которых концентрация ПКТ ниже 1 нг/мл и СРБ менее 10 мг/л, что означает, что определение данных биохимических маркеров воспаления для этих пациентов не обязательно.
2. Были получены пороговые значения для индекса NE-SFL (45,1 и 44,6 соответственно), позволяющие с вероятностью 98% выделять группу пациентов, у которых концентрация ПКТ ниже 1 нг/мл и СРБ менее 10 мг/л, что означает, что определение данных биохимических маркеров воспаления для этих пациентов не обязательно.
3. Были получены пороговые значения для индекса NE-SFL/NE-FSC (0,54 и 0,51 соответственно), позволяющие с вероятностью 98%–98,7% выделять группу пациентов, у которых концентрация ПКТ ниже 1 нг/мл и СРБ менее 10 мг/л, что означает, что определение данных биохимических маркеров воспаления для этих пациентов не обязательно.
4. В ходе корреляционного анализа было установлено, что исследованные нами гематологические параметры, в том числе индексы RE-NEUT%, NE-SFL, NE-SFL/NE-FSC, за исключением концентрации лейкоцитов, имели значимые корреляционные связи слабой силы с концентрацией СРБ и ПКТ.

Заключение

Длительность пребывания недоношенных детей и детей с экстремально низкой массой тела на стационарном лечении велика и может составлять несколько месяцев, в течение которых пациенту выполняют тысячи различных лабораторных исследований крови. Многочисленные взятия крови у маленьких пациентов несут риск развития ятрогенной анемии и внутрибольничной инфекции. Повышение специфичности и чувствительности параметров клинического анализа крови для оценки выраженности воспалительной реакции позволит сократить количество определений биохимических маркеров, тем самым уменьшить объем крови для лабораторных исследований и финансовые затраты на выполнение целого ряда дорогостоящих тестов. По результатам сравнительного анализа в нашем исследовании наибольший

интерес представляют параметры RE-NEUT%, TOTAL IG%, NE-SFL, нейтрофильный индекс NE-SFL/NE-FSC, которые показали значимые различия в обследованных группах, а также наилучшие показатели ROC-анализа. В нашей работе продемонстрирована положительная корреляционная связь расширенных показателей ОАК со стандартными маркерами воспаления, эффективность использования которых давно доказана. Важно отметить, что на данном этапе дополнительные параметры гемограммы не могут полностью заменить привычные провоспалительные маркеры, однако их интеграция в клиническую практику предоставляет значительные преимущества для ранней диагностики и мониторинга воспалительных заболеваний.

Список литературы / References

1. Неонатальная пульмонология: Монография. Под ред. Д. Ю. Овсянникова. Овсянников Д. Ю., Бойцова Е. В., Жесткова М. А. и др. 2022: 168. Neonatal pulmonology: Monograph. Ed. D. Yu. Ovsyannikov, Ovsyannikov D. Yu., Boitsova E. V., Zhestkova M. A. et al. 2022: 168. [In Russ.].
2. Михайлова О. В., Ионов О. В., Антонов А. Г. и др. Диагностическая ценность прокальцитонина и С-реактивного белка при врожденных инфекциях у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (4): 422–428. <https://doi.org/10.15690/pf.v12i4.1423> Mikhaylova O. V., Ionov O. V., Antonov A. G. et al. C-Reactive Protein and Procalcitonin Diagnostic Value in Congenital Infection in Newborns with Extremely Low and Very Low Birth Weight. Pediatric pharmacology. 2015; 12(4): 422–428. [In Russ.]. <https://doi.org/10.15690/pf.v12i4.1423>
3. Устьянцев И. М., Хохлова О. И., Голошумов Н. П., Агаджанян В. В. Инновационные лабораторные технологии в диагностике сепсиса. Политравма. 2018; (1): 52–59. Ust'yansev I. M., Khokhlova O. I., Goloshumov N. P., Agadzhanyan V. V. Innovative laboratory technologies in the diagnosis of sepsis. Polytrauma. 2018; (1): 52–59. [In Russ.].
4. Dinsdale R. J., Devi A., Hampson P. et al. Changes in novel haematological parameters following thermal injury: A prospective observational cohort study. Scientific Reports. 2017; 7(1): 3211. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03222-w>
5. Park S. H., Park C. J., Lee B. R. et al. Sepsis affects 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. Int J Lab Hematol. 2015; 37(2): 190–198. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12261>
6. Патент № RU 2818 470 C 1 Российская федерация МПК G01N 33/49 (2006.01) G01N 35/08 (2006.01) G01N 15/00 (2006.01). Способ подсчета реактивных нейтрофилов в периферической крови на автоматическом анализаторе с технологией флуоресцентной проточной цитометрии: № 2023116866: заявл., 26.06.2023:

опубл. 02.05.2024. Москаленко А. А., Кулакевич М. В., Овсянник А. В. Заявитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2024: 14.

- Patent No. RU 2818 470 C 1 Russian Federation IPC G01N 33/49 (2006.01) G01N 35/08 (2006.01) G01N 15/00 (2006.01). Method for counting reactive neutrophils in peripheral blood on an automatic analyzer using fluorescence flow cytometry technology: No. 2023116866 declared, 26.06.2023; published 02.05.2024. Moskalenko A. A., Kulakevich M. V., Ovsyannikov A. V. Applicant: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Smolensk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024: 14.
7. Григорьев С. Г., Лобзин Ю. В., Скрипченко Н. В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач. Журнал инфектологии. 2016; 8(4): 36–45. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45> Grigoryev S. G., Lobzin Yu. V., Skripchenko N. V. The role and place of logistic regression and ROC-analysis in the decision of the medical diagnostic problems. Zhurnal infekologii. 2016; 8(4): 36–45. [In Russ.]. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45>
8. Mantovani E. M. A., Formenti P., Pastori S. et al. The Potential Role of Neutrophil-Reactive Intensity (NEUT-RI) in the Diagnosis of Sepsis in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Study. Diagnostics. 2023; 13(10): 1781. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13101781>
9. Черныш Н. Ю., Кулакевич М. В., Жиленкова Ю. И. Современные параметры гемограммы в диагностике инфекционной патологии. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(4): 97–107. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-4-66-76> Chernysh Nyu, Kulakevich MV, Zhilenkova Yu I. Modern hemogram parameters in the diagnosis of infectious pathology. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(4): 97–107. [In Russ.]. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-4-66-76>
10. Jeon K., Lee N., Jeong S. et al. Immature granulocyte percentage for prediction of sepsis in severe burn patients: a machine learning-based approach. BMC Infect Dis. 2021; 21(1): 1258. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06971-2>
11. Güngör A., Göktuğ A., Tekeli A. et al. Evaluation of the accuracy of immature granulocyte percentage in predicting pediatric serious bacterial infection. Int J Lab Hematol. 2021; 43(4): 632–637. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13474>
12. Bhansali P., Mehta S., Sharma N. et al. Evaluation of Immature Granulocyte Count as the Earliest Biomarker for Sepsis. Indian J Crit Care Med. 2022; 26(2): 216–223. <https://doi.org/10.5005/jip-journals-10071-23920>
13. Domerecka W., Kowalska-Kępczyńska A., Homa-Mlak I. et al. The Usefulness of Extended Inflammation Parameters and Systemic Inflammatory Response Markers in the Diagnostics of Autoimmune Hepatitis. Cells. 2022; 11(16):2554. <https://doi.org/10.3390/cells11162554>
14. Miyajima Y., Niimi H., Ueno T. et al. Predictive value of cell population data with Sysmex XN-series hematology analyzer for culture-proven bacteremia. Front Med. (Lausanne). 2023; (10): 1156889. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1156889>
15. Luo Y., Lin J., Chen H. et al. Utility of neut-X, neut-Y and neut-Z parameters for rapidly assessing sepsis in tumor patients. Clin Chim Acta. 2013; (422): 5–9. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.03.026>
16. Kwiecień I., Rutkowska E., Kulik K. et al. Neutrophil Maturation, Reactivity and Granularity Parameters to Characterize and Differentiate Convalescent Patients from Active SARS-CoV-2 Infection. Cells. 2021; 10(9): 2332. <https://doi.org/10.3390/cells10092332>

Статья поступила / Received 14.01.2024

Получена после рецензирования / Revised 18.02.2025

Принята в печать / Accepted 21.02.2025

Сведения об авторах

Соколова Наталья Александровна, к. м. н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования института непрерывного образования и профессионального развития¹, врач клинической лабораторной диагностики². E-mail: sokolova.nat@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0323-086X

Москаленко Артем Аркадьевич, преподаватель кафедры клинической лабораторной диагностики³. E-mail: baumanets2007@mail.ru. ORCID: 0009-0004-0426-326

Абросимова Юлия Геннадьевна, врач клинической лабораторной диагностики⁴. E-mail: yulya.froltsova@mail.ru. ORCID: 0009-0006-9939-2148

Павлушкина Людмила Васильевна, заведующий клинико-диагностической лабораторией⁴. E-mail: pravlywkina@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4738-879X

Ведяков Анатолий Михайлович, к. м. н., заместитель главного врача по клинико-экспертной работе⁴. E-mail: vediakov2010@mail.ru

Зильберт Елена Витальевна, к. м. н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии⁴. E-mail: sotalol@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4170-3733

Траубе Мария Александровна, к. м. н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для новорожденных и недоношенных⁴. E-mail: m.a.traube@gmail.com

Монахова Оксана Анатольевна, заместитель главного врача по неонатологии и педиатрии⁴. E-mail: oksanamom@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1871-6141

Чубарова Антонина Игоревна, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина¹, главный врач⁴. E-mail: ach-12@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8831-6242

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

² ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

³ АНО ДПО «Институт лабораторной медицины», Москва, Россия

⁴ ГБУЗ города Москвы «Детская городская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Автор для переписки: Соколова Наталья Александровна. E-mail: sokolova.nat@mail.ru

About authors

Sokolova Natalia A., PhD Med, associate professor, associate professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of the Faculty of Continuing Professional Education of the Institute of Continuous Education and Professional Development¹, physician of clinical laboratory diagnostics². E-mail: sokolova.nat@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0323-086X

Moskalenko Artem A., lecturer at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics³. E-mail: baumanets2007@mail.ru. ORCID: 0009-0004-0426-326

Abrosimova Yulia G., physician of clinical laboratory diagnostics⁴. E-mail: yulya.froltsova@mail.ru. ORCID: 0009-0006-9939-2148

Pavlyushkina Lyudmila V., head of Clinical Diagnostic Laboratory⁴. E-mail: pravlywkina@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4738-879X

Vedyakov Anatoly M., PhD Med, deputy chief physician for Clinical Expertise⁴. E-mail: vediakov2010@mail.ru

Zilbert Elena Vitalievna, PhD Med, head of Resuscitation and Intensive Care Dept⁴. E-mail: sotalol@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4170-3733

Traube Maria A., PhD Med, head of Dept of Resuscitation and Intensive Care for Newborns and Prematures⁴. E-mail: m.a.traube@gmail.com

Monakhova Oksana A., deputy chief physician for Neonatology and Pediatrics⁴. E-mail: oksanamom@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1871-6141

Chubarova Antonina I., DM Sci (habil.), professor at Dept of Hospital Pediatrics named after academician V. A. Tabolin¹, chief physician⁴. E-mail: ach-12@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8831-6242

¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Laboratory Research, Moscow, Russia

³ Institute of Laboratory Medicine, Moscow, Russia

⁴ N. F. Filatov Children's City Hospital, Moscow, Russia

Corresponding author: Sokolova Natalia A. E-mail: sokolova.nat@mail.ru

For citation: Sokolova N. A., Moskalenko A. A., Abrosimova Yu. G., Pavlyushkina L. V., Vedyakov A. M., Zilbert E. V., Traube M. A., Monakhova O. A., Chubarova A. I. Advanced and classical parameters of automated complete blood count in the diagnosis of congenital pneumonia in children. Medical alphabet. 2025; (5): 33–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-5-33-42>

