

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.9:616.155.34

СОВРЕМЕННЫЕ ПАРАМЕТРЫ ГЕМОГРАММЫ В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

Черныш Н. Ю.¹, Кулакевич М. В.², Жиленкова Ю. И.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Николаевская больница», Петергоф, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кулакевич Марина Владимировна,
СПб ГБУЗ «Николаевская больница»,
ул. Константиновская, д. 1, г. Петергоф, Россия,
198510.
E-mail: skaba1@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 30.05.2023
и принята к печати 21.06.2023.

РЕЗЮМЕ

Введение. Алгоритм обследования пациентов стационара включает в себя общий анализ крови и ряд биохимических параметров, которые зачастую не имеют патогномоничного значения и требуют временных и финансовых затрат. Существуют параметры гемограммы, имеющие прогностическую ценность для пациентов с инфекционной патологией.

Цель исследования. Оценить клиническую и диагностическую значимость изменения расширенных параметров воспаления автоматизированного гематологического анализа (реактивность нейтрофилов NEUT-RI, относительное содержание реактивных нейтрофилов RE-NEUT, общее количество незрелых форм гранулоцитов TOTAL IG) у пациентов стационара с инфекционной патологией.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное одноцентровое исследование. Критерии включения в программу обследования: возраст 18–86 лет, срок пребывания в стационаре > 7 дней, отсутствие летальности до конца периода госпитализации. В исследование включен 51 пациент, госпитализированный в период с декабря 2021 года по декабрь 2022 года, больные распределены на две группы. Основная группа: пациенты с возбудителем (аденовирус, парагрипп, бокавирус, риновирус, коронавирус), подтвержденным методом ПЦР REAL TIME, уровнем С-реактивного белка ≥ 5 мг/л, абсолютным количеством палочкоядерных нейтрофилов $\geq 6\%$ ($n = 41$). Контрольная группа: пациенты с подтвержденным отсутствием инфекции, уровнем С-реактивного протеина ≤ 5 мг/л, абсолютным количеством палочкоядерных нейтрофилов $\leq 6\%$ ($n = 12$).

У обеих групп пациентов оценили расширенные параметры воспаления общего анализа крови на гематологическом анализаторе Sysmex XN-9000 (Sysmex Co., Япония) на 2-й и 7-й дни пребывания в стационаре.

В одновременно полученных образцах сыворотки определили уровень С-реактивного белка (СРБ) и ферритина на биохимическом анализаторе ARCHITECT c16000 (Abbot, США) с использованием реагентов Werfen, Biokit (Барселона, Мадрид) и Abbot (США). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием аналитического программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.21 («Statistical Package for the Social Sciences»).

Результаты. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составляет 63 года. Сравнительный анализ проведен путем расчета t-критерия Стьюдента для зависимых выборок. RE-NEUT, TOTAL IG и СРБ (RE-NEUT $9,5 \pm 13,14$; $t = 2,7$ при $p = 0,009$; TOTAL IG $11,13 \pm 13,29$; $t = 2,7$ при $p = 0,009$; СРБ $84,84 \pm 105,97$; $t = 3,13$ при $p = 0,003$) демонстрируют статистически значимую динамику после терапии. Оба параметра являются эффективными диагностическими критериями. Изменения уровня ферритина и NEUT-RI не имели статистически значимых различий.

Расширенные параметры воспаления имели значимые ($p < 0,005$) корреляционные связи с классическими маркерами воспаления в обеих точках измерения (2/7 дни) у пациентов основной группы: RE-NEUT и NEUT-RI 0,65/0,78; RE-NEUT и СРБ 0,72/0,65; TOTAL IG и NEUT-RI 0,59/0,73; TOTAL IG и СРБ 0,7/0,64 соответственно.

Заключение. Расширенные параметры гемограммы дают точные диагностические значения, сопоставимые с маркерами воспаления, и могут быть рекомендованы для применения в оперативной диагностике ввиду низкой стоимости и значительного сокращения времени получения результата.

Ключевые слова: гемограмма, инфекция, палочкоядерный нейтрофил, параметры воспаления, реактивность нейтрофилов, реактивный нейтрофил.

Для цитирования: Черныш Н.Ю., Кулакевич М.В., Жиленкова Ю.И. Современные параметры гемограммы в диагностике инфекционной патологии. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(4):66-76. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-66-76.

MODERN HEMOGRAM PARAMETERS IN THE DIAGNOSIS OF INFECTIOUS PATHOLOGY

Chernysh N. Yu.¹, Kulakevich M. V.², Zhilenkova Yu. I.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Nikolaev hospital, Peterhof, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kulakevich Marina V.,
Nikolaev hospital,
Konstantinovskaya str., 1, Peterhof, Russia,
198510.
E-mail: skaba1@yandex.ru

Received 30 May 2023; accepted 21 June 2023.

ABSTRACT

Introduction. The algorithm for examining hospital patients includes a complete blood count and a number of biochemical parameters, which often do not have pathognomonic significance and require time and financial costs. There are hemogram parameters that have prognostic value for patients with infectious pathology.

Objective — to evaluate the clinical and diagnostic significance of changes in advanced inflammation parameters of automated hematological analysis (neutrophil reactivity NEUT-RI, relative content of reactive neutrophils RE-NEUT, total number of immature forms of granulocytes TOTAL IG) in hospital patients with infectious pathology.

Materials and methods. A retrospective cohort single-center study was conducted. Criteria for inclusion in the survey program: age 18–86 years, length of stay in the hospital > 7 days, no mortality until the end of the hospitalization period. The study included 51 patients hospitalized between December 2021 and December 2022 and were divided into two groups. Main group: patients with a confirmed pathogen (adenovirus, parainfluenza, bocavirus, rhinovirus, coronavirus) by REAL TIME PCR, C-reactive protein level 5 mg/l, absolute number of band neutrophils $\geq 6\%$ ($n = 41$). Control group: patients with confirmed absence of infection, C-reactive protein level ≤ 5 mg/l, absolute number of stab neutrophils $\leq 6\%$ ($n = 12$).

In both groups of patients, extended parameters of inflammation of the complete blood count were assessed on the hematological analyzer Sysmex XN-9000 (Sysmex Co., Japan) on days 2 and 7 of hospital stay.

At the same time in the blood serum samples, the level of C-reactive protein (CRP) and ferritin were determined on the biochemical analyzer ARCHITECT c16000 (Abbot, USA) using Werfen, Biokit (Barcelona, Madrid) and Abbot (USA) reagents.

Statistical processing of the obtained data was carried out using the analytical software IBM SPSS Statistics v.21 ("Statistical Package for the Social Sciences").

Results. The mean age of patients included in the study is 63 years.

Comparative analysis was carried out by calculating Student's t-test for dependent samples. RE-NEUT, TOTAL IG and CRP (RE-NEUT 9.5 ± 13.14 ; $t = 2.7$ at $p = 0.009$; TOTAL IG 11.13 ± 13.29 ; $t = 2.7$ at $p = 0.009$; CRP 84.84 ± 105.97 ; $t = 3.13$ at $p = 0.003$) show a statistically significant change after therapy. Both parameters are effective diagnostic criteria. Changes in the level of ferritin and NEUT-RI had no statistically significant differences.

Extended parameters of inflammation had significant ($p < 0.005$) correlations with classical markers of inflammation at both measurement points (2/7 days) in patients of the main group: RE-NEUT and NEUT-RI 0.65/0.78; RE-NEUT and CRP 0.72/0.65; TOTAL IG and NEUT-RI 0.59/0.73; TOTAL IG and CRP 0.7/0.64, respectively.

Conclusions. Advanced hemogram parameters provide accurate diagnostic values comparable to inflammatory markers and may have a priority recommendation for use in operational diagnostics due to low cost and a significant reduction in the time to obtain the result.

Key words: band neutrophil, hemogram, infection, inflammation parameters, neutrophil reactivity, reactive neutrophil.

For citation: Chernysh NYu, Kulakevich MV, Zhilenkova YuI. Modern hemogram parameters in the diagnosis of infectious pathology. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(4):66-76. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-66-76.

Список сокращений: АРМ — автоматизированное рабочее место, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СРБ — С-реактивный белок, ТАТ — turnaround time, время выполнения анализа.

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость лабораторного обследования пациентов возникает уже в приемном отделении больницы, когда нужно срочно оценить основные показатели гомеостаза для оказания неотложной терапевтической помощи больному, провести дифференциальную диагностику между инфекционными и неинфекционными заболеваниями или принять решение о назначении антибиотикотерапии, тем самым регулируя прогрессирование инфекции и уменьшая риск летального исхода в случае развития сепсиса. В период пандемии SARS-CoV2 100 % пациентов стационара выполнялся регулярный мониторинг острофазовых белков, участвующих в воспалительных реакциях раз-

личной этиологии, начиная с момента поступления пациента в приемное отделение стационара [1]. К наиболее изученным и широко используемым в клинической практике биомаркерам воспаления относятся С-реактивный белок (СРБ) и ферритин. СРБ определяли не позднее 24 часов от поступления, далее — не реже 2 раз в неделю при легком и среднетяжелом состоянии пациента; не реже 1 раза в 2 дня при тяжелом течении. Ферритин — по показаниям при легком и среднетяжелом течении инфекции, при тяжелом течении — контролируя при поступлении и в динамике по показаниям [2]. Ферритин не входит в перечень обязательных исследований при лабораторном мониторинге воспалительных реакций, в отличие от С-реактивного белка. Диагностическая и прогностическая ценность их определяется высокой корреляцией плазменных концентраций с тяжестью заболевания и массивностью повреждения [3]. Однако оба эти маркера не обладают достаточной специфичностью в выявлении этиологии инфекционной

патологии. Существует довольно широкая панель лабораторных тестов, оценка значений которых может помочь клиницистам в прогнозировании течения заболевания и установлении конкретной нозологии. К таким тестам относятся плазменные пептидные биомаркеры: прокальцитонин, пре-сепсин, гаптоглобин, церулоплазмин, фибриноген, фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-6, -8, -10 и др. [3]. Затраты на выполнение этих исследований могут быть значительными, доступность реагентов ограничена, а ТАТ увеличен относительно других рутинных исследований [4]. Наряду с этим обеспечение лабораторий современными гематологическими анализаторами 5-DIFF, в основе работы которых лежит метод проточной цитофлюорометрии, дает возможность получить расширенные гематологические параметры воспаления на базе общего анализа крови без дополнительных финансовых, временных и трудовых затрат. Клинический анализ крови должен быть выполнен не позднее 3–12 часов после поступления пациента в приемное отделение, затем ежедневно и/или по показаниям, для получения информации о динамике параметров воспаления. Помимо оценки количественного состава клеточной популяции, современная гемограмма дает возможность анализировать размер, структуру и внутреннюю организацию клеток. Гематологический анализатор преобразует измерения в абсолютные значения и выдает в виде расширенных параметров воспаления, среди которых особый интерес в оценке и диагностике инфекционной патологии представляют реактивность нейтрофилов (NEUT-RI), относительное содержание реактивных нейтрофилов (RE-NEUT), общее количество незрелых форм гранулоцитов (TOTAL IG).

Целью данного исследования является изучение клинической и диагностической значимости изменения расширенных параметров воспаления автоматизированного гематологического анализа у пациентов стационара с инфекционной патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное когортное одноцентровое исследование были включены данные лабораторных и клинических профилей пациентов СПб ГБУЗ «Николаевская больница», госпитализированных в период с декабря 2021 года по декабрь 2022 года. Для набора группы обработки были задействованы программы IC: Ариадна, модуль «Лабораторные информационные системы» и программа АРМ «Врач стационара».

Согласно критериям включения:

- возраст старше 18 лет;
- срок пребывания в стационаре > 7 дней;
- отсутствие летальности до конца периода госпитализации;
- наличие необходимых лабораторных данных у пациента на 2-й и 7-й дни пребывания в стационаре,

в программу обследования было отобрано 53 пациента стационара, которых разделили на две группы. Средний возраст больных, включенных в исследование, 65 ± 19 лет. Контрольную группу из 12 человек составили пациенты с подтвержденным (методом ПЦР REAL-TIME) отсутствием инфекции, уровнем С-реактивного протеина ≤ 5 мг/л, абсолютным количеством палочкоядерных нейтрофилов $\leq 6\%$ на момент поступления в стационар. В основную группу вошли пациенты ($n = 41$) с подтвержденным возбудителем (аденовирус, парагрипп, бокавирус, риновирус, коронавирус) методом ПЦР REAL-TIME, уровнем С-реактивного протеина ≥ 5 мг/л, абсолютным количеством палочкоядерных нейтрофилов $\geq 6\%$.

Для лабораторного обследования в период госпитализации у пациентов обеих групп был осуществлен забор венозной крови с использованием одноразовых систем для венопункции на 2-й и 7-й дни пребывания в стационаре согласно назначениям лечащего врача. Использовали сыворотку и цельную кровь, взятую из локтевой вены в вакуумные пробирки:

- пробирка с активатором свертывания для биохимических и иммунологических определений ($\sim 7,5$ мл);
- КЗ-ЭДТА для определения гематологических параметров ($\sim 2,6$ мл).

Концентрации в крови отдельных гематологических и биохимических параметров были определены в течение 2 часов после сбора. У обеих групп пациентов оценили расширенные параметры воспаления общего анализа крови на гематологическом анализаторе Sysmex XN-9000 (Sysmex Co., Япония) на 2-й и 7-й дни пребывания в стационаре. В технологии измерения используется проточная цитофлюориметрия, что позволяет выделять дополнительные популяции клеток на основе их морфологии и функциональных особенностей. Исследуемые параметры включают в себя: реактивную интенсивность нейтрофилов NEUT-RI, относительное содержание реактивных нейтрофилов RE-NEUT (автоматизированный метод подсчета), общее количество незрелых форм гранулоцитов TOTAL IG. Измерение образца цельной крови на гематологическом анализаторе серии XN осуществляется через систему дозирования, после чего он разбавляется и маркируется флуоресцентным маркером, кото-

рый связывается конкретно с нуклеиновыми кислотами. Затем образец транспортируется в проточную ячейку и освещается твердотельным лазерным лучом, который проникает в клетки с длиной волны 663 нм. Появление клетки или молекулы на пути лазерного луча приводит к трем различным сигналам: боковой флюоресцентный свет (SFL), прямой рассеянный свет (FSC) и боковой рассеянный свет (SSC). FSC предоставляет информацию об объеме клетки, SSC — о внутренней структуре клетки (ядра и гранул), в то время как интенсивность SFL указывает на количество нуклеиновых кислот и клеточных органелл, присутствующих в анализируемом клеточном элементе. Показатель NEUT-RI измеряется по оси SFL и показывает меру интенсивности флюоресцентного сигнала нейтрофилов (измеряется в единицах флюоресценции (FI)). Параметр RE-NEUT является сложным интегральным показателем, рассчитываемым на основе формы субпопуляции нейтрофилов и оценивающим относительное количество палочкоядерных форм нейтрофилов автоматизированным методом. TOTAL IG является суммой показателя RE-NEUT и показателя

IG (незрелых гранулоцитов, в число которых входят промиелоциты, миелоциты и метамиелоциты).

В одновременно полученных образцах сыворотки определили уровень С-реактивного протеина (СРБ) и ферритина на биохимическом анализаторе ARCHITECT c16000 (Abbot, США) с использованием реагентов Werfen, Biokit (Барселона, Мадрид) и Abbot (США).

Статистическая обработка данных производилась с использованием аналитического программного обеспечения IBM SPSS Statistics version 21 ("Statistical Package for the Social Sciences"). Для оценки нормальности распределения количественных показателей использовали тест Колмогорова–Смирнова. Возраст пациентов описан средним значением и стандартным отклонением, остальные количественные показатели представляли средним (mean) и максимальным и минимальным значениями (max, min). Для определения наличия и силы линейной зависимости между исследуемыми показателями применялся расчет линейных коэффициентов корреляции Пирсона. Статистически значимыми считали результаты при $p \leq 0,05$ и ниже.

Таблица 1. Содержание исследуемых параметров гемограммы и сывороточного ферритина в контрольной группе пациентов, включенных в исследование

Параметры	2-й день	7-й день	Уровень значимости p	Значение t-критерия Стьюдента
	Контрольная группа (n = 12)	Контрольная группа (n = 12)		
NEUT-RI	51,5 (46,9; 58,5)	53,9 (48,8; 60,3)	0,17	-1,45
RE-NEUT	1,5 (0; 6,9)	1,4 (0; 5,7)	0,89	0,13
TOTAL IG	1,9 (0,1; 7,2)	2,0 (0,1; 6,3)	0,97	-0,03
Ферритин	176,4 (52; 430)	170,4 (11; 395)	0,64	0,48

Таблица 2. Содержание исследуемых параметров гемограммы и сывороточного ферритина в основной группе пациентов, включенных в исследование

Параметры	2-й день	7-й день	Уровень значимости p	Значение t-критерия Стьюдента
	Основная группа (n = 41)	Основная группа (n = 41)		
NEUT-RI	58,7 (45,4; 71,4)	56,2 (43,8; 60,3)	0,21	1,26
RE-NEUT	18,2 (0; 39,7)	9,5 (0; 48,9)	0,009	2,7
TOTAL IG	19,8 (0,7; 41)	11,1 (0,1; 49,3)	0,009	2,7
Ферритин	678,4 (25; 2887,4)	833,8 (15; 11400)	0,51	-0,65

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате оценки выбранных для сравнения гематологических параметров крови было выяснено, что в группе пациентов с наличием лабораторно подтвержденной инфекции количество палочкоядерных нейтрофилов и незрелых гранулоцитов больше. Параметр NEUT-RI значимых различий в данной выборке пациентов не продемонстрировал. Подтвердилась ожидаемая разница в биохимических параметрах: СРБ значительно выше в основной группе пациентов (разница медианы по этому показателю в 17 раз), чем в контрольной. Ферритин показал различия в исследуемых группах только при уровне значимости $p = 0,5$.

Сравнительный анализ проведен путем расчета t-критерия Стьюдента для зависимых выборок (табл. 1, 2).

Изменение показателей гемограммы в контексте наличия/отсутствия подтвержденной инфекции

По результатам лабораторного обследования пациентов было установлено, что среднее значение параметра RE-NEUT в первой точке измерения было выше в основной группе в 11,7 раза по сравнению с контрольной (mean 18,2 и 1,5 соответственно). RE-NEUT в контрольной и основной группах значительно отличаются на 2-й день исследования при $p = 0,009$ ($t = 2,7$). Дисперсия средней величины больше в контрольной группе ($S.D. = 20,4$), что говорит о большем разбросе пациентов в этой группе и связано с различной степенью выраженности воспалительного процесса и тяжестью состояния пациентов (рис. 1).

Параметры NEUT-RI не показали значимых изменений ($t = 1,26$ при $p = 0,2$): значение в первой точке измерения было выше в основной группе

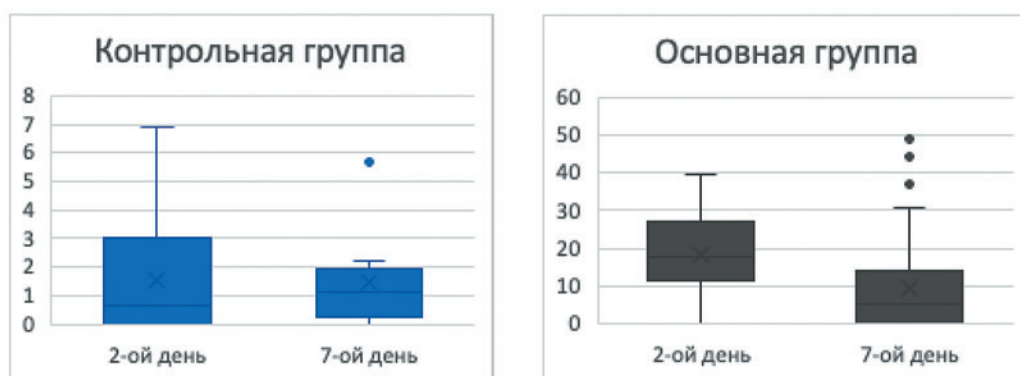


Рис. 1. BOX PLOT для результатов сравнительного анализа по расширенному параметру воспаления RE-NEUT в основной и контрольной группах в период лабораторного мониторинга в стационаре на 2-й и 7-й дни госпитализации

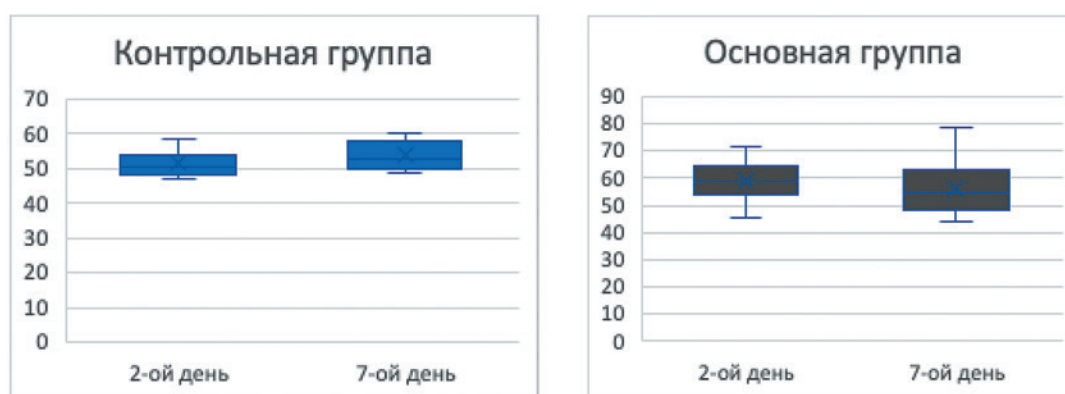


Рис. 2. BOX PLOT для результатов сравнительного анализа по расширенному параметру воспаления NEUT-RI в основной и контрольной группах в период лабораторного мониторинга в стационаре на 2-й и 7-й дни госпитализации

в 1,1 раза по сравнению с контрольной (mean 58,7 и 51,5 соответственно), а к 7-му дню — в 1,04 раза (mean 56,2 и 53,9 соответственно) (рис. 2).

В то же время достоверные значимые различия в двух точках измерения показал параметр TOTAL IG: в основной группе пациентов разница между двумя точками измерения была 1,8 раза (значения mean 19,8 и 11,1 соответственно), а в контрольной группе измеряемые величины значимо не отличались друг от друга (mean 1,9 и 2,0 соответственно), *t*-критерий Стьюдента равен 2,7 при $p = 0,009$ (рис. 3).

С-реактивный белок показал статистически значимые отличия в обеих группах в двух точках фиксации результата. Так, во второй день измерения: в основной группе $t = 3,1$ при $p = 0,003$; дисперсия средней величины (mean 178,1) S.D. = 190,8. В кон-

трольной группе $t = 2,3$ при $p = 0,04$; дисперсия средней величины (mean 10,3) S.D. = 8,8 (рис. 4).

Значимых различий между изменениями ферритина в выбранных группах не обнаружено (рис. 5).

Для проверки статистической взаимосвязи гематологических и биохимических маркеров воспаления был проведен корреляционный анализ; для этого использовался расчет линейного коэффициента корреляции Пирсона (r). Расширенные параметры воспаления имели значимые ($p < 0,005$) корреляционные связи с классическими маркерами воспаления в обеих точках измерения (2/7 дни) у пациентов основной группы: RE-NEUT и NEUT-RI 0,65/0,78; RE-NEUT и СРБ 0,72/0,65; TOTAL IG и NEUT-RI 0,59/0,73; TOTAL IG и СРБ 0,7/0,64 соответственно при высоком уровне значимости (рис. 6).

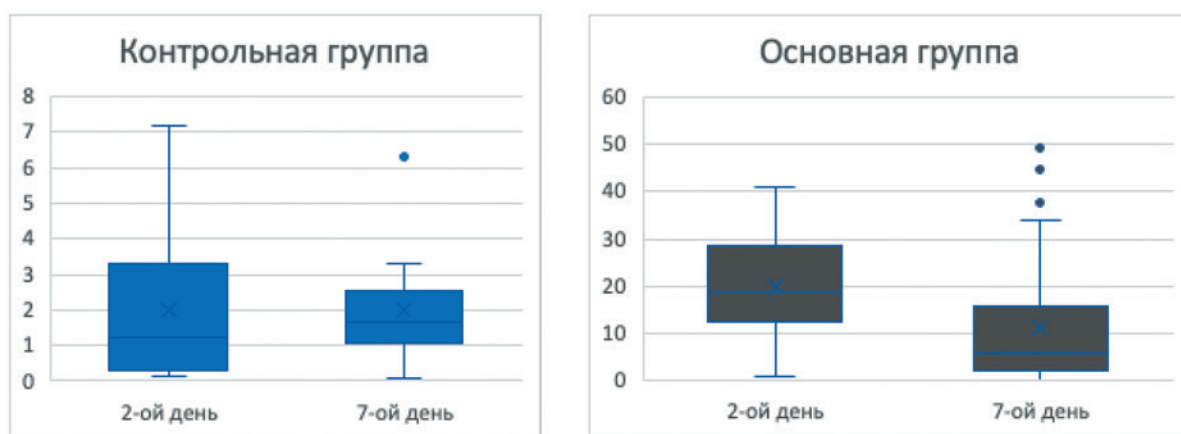


Рис. 3. BOX PLOT для результатов сравнительного анализа по расширенному параметру воспаления TOTAL IG в основной и контрольной группах в период лабораторного мониторинга в стационаре на 2-й и 7-й дни госпитализации

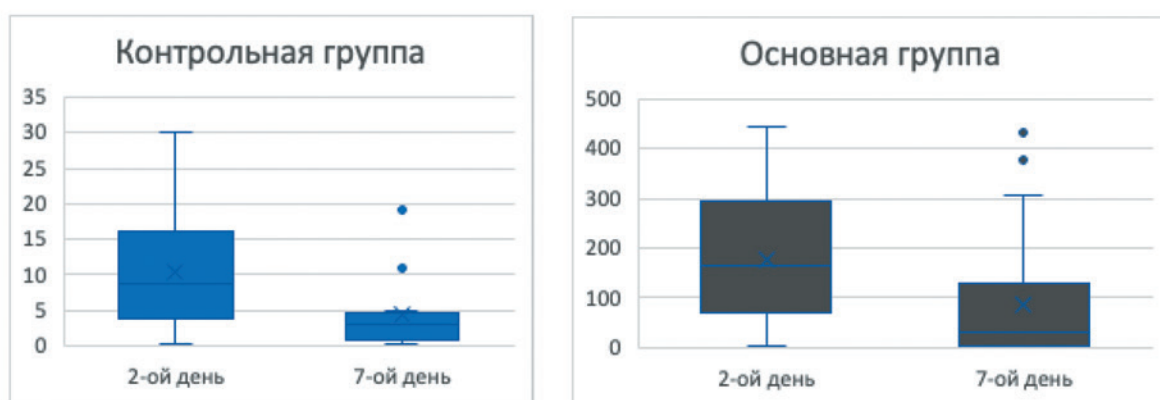


Рис. 4. BOX PLOT для результатов сравнительного анализа по рутинному маркеру воспаления СРБ в основной и контрольной группах в период лабораторного мониторинга в стационаре на 2-й и 7-й дни госпитализации

ОБСУЖДЕНИЕ

Нейтрофильные гранулоциты являются ключевыми клетками воспаления и представляют собой высокореактивное звено в иммунной системе. В последнее время понимание роли нейтрофильных гранулоцитов в воспалении изменилось [5]. Появление в крови противовоспалительных цитокинов и медиаторов даже в очень невысоких концентрациях способно вызывать примирование (от priming — подготовка) и дальнейшую активацию циркулирующих нейтрофилов [6]. Активированные нейтрофилы в свою очередь сами являются эффекторами пусковых и регуляторных механизмов каскадных реакций, обеспечивающих развитие воспаления.

Благодаря методу проточной цитофлуориметрии в режиме реального времени *in vitro* имеется

возможность оценить активированные нейтрофилы, внутреннюю структуру клетки и цитоплазмы по изменению интенсивности флюоресцентного свечения относительно других клеток крови. NEUT-RI отражает метаболическую активность популяции нейтрофилов путем измерения интенсивности флюоресценции (FI) [7]. RE-NEUT определяет количественную меру циркуляции палочкоядерных нейтрофилов в кровеносном русле [8]. Поскольку активация нейтрофилов является показателем раннего врожденного иммунного ответа, данные параметры могут быть использованы клиницистами при трактовке результатов лабораторного обследования и в момент принятия решения о дальнейшей тактике, верификации этиологии заболевания и вектора терапии конкретного пациента. Параметр TOTAL IG является расчетным

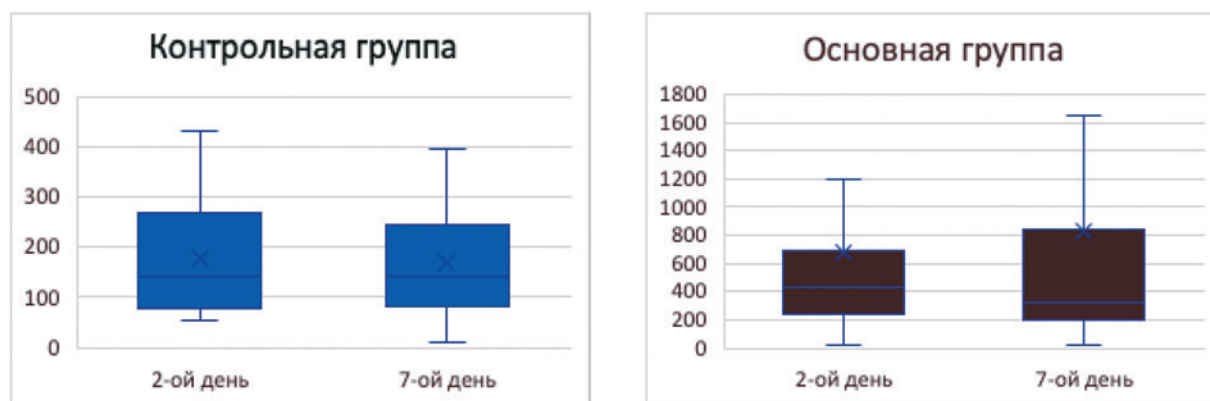


Рис. 5. BOX PLOT для результатов сравнительного анализа по рутинному маркеру воспаления ферритин в основной и контрольной группах в период лабораторного мониторинга в стационаре на 2-й и 7-й дни госпитализации

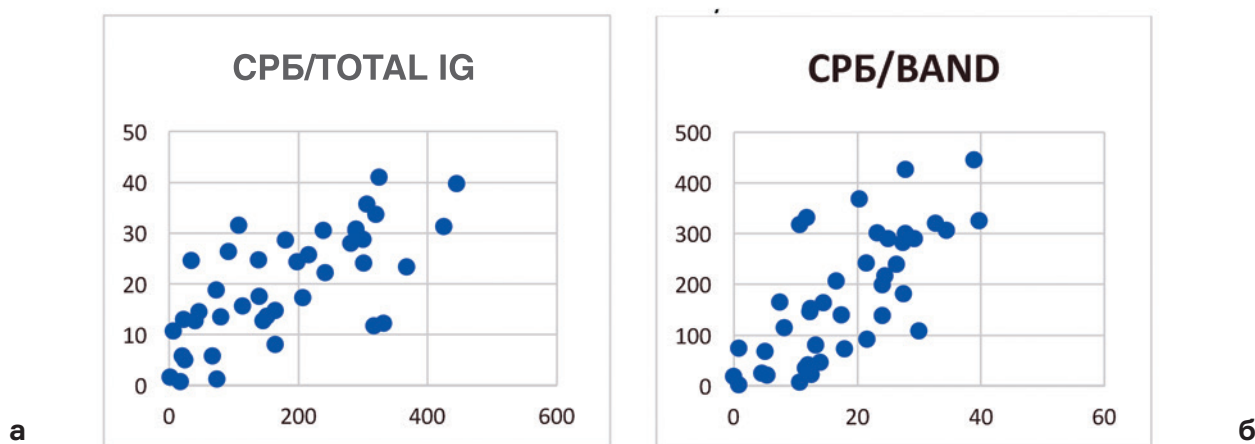


Рис. 6. Scatter plot взаимосвязи расширенных параметров гематологического анализа RE-NEUT (а) и TOTAL IG (б) с классическими маркерами воспалительного ответа

и несет в себе информацию о содержании в кровеносном русле всех незрелых гранулоцитов, включая палочкоядерные нейтрофилы, метамиелоциты и миелоциты [8]. До недавнего времени подсчет подобных клеточных элементов был возможен исключительно в мануальном режиме благодаря световой микроскопии и врачам клинической лабораторной диагностики, что сопряжено с высокими временными, финансовыми и трудовыми затратами, а результат исследования зависит от опыта, квалификации специалиста и имеет большой коэффициент вариации.

После активации нейтрофилов происходит ряд морфологических изменений, включая появление токсической грануляции, вакуолизации и телец Деле, левого сдвига и увеличение количества нуклеиновых кислот [9]. Современные гематологические анализаторы детектируют эти изменения в морфологии клеток и выдают результат в виде абсолютных и относительных чисел. Опираясь на результаты статистической обработки данных, видим, что корреляция TOTAL IG и RE-NEUT имеет силу связи $r = 0,97$ на высоком уровне значимости ($p \leq 0,005$), то есть при высоких значениях RE-NEUT мы будем ожидать высоких значений TOTAL IG, и эта взаимосвязь будет актуальна в 99,5 % случаев. Присутствие популяции палочкоядерных нейтрофилов в составе параметра TOTAL IG объясняет большой процент дисперсии.

Повышенная активация клеток нейтрофильного ряда в ходе развития инфекционной патологии несет за собой более высокие средние значения как гематологических маркеров воспаления, так и биохимических в исследуемой группе по отношению к контрольной. Эти параметры вместе с клиническими данными могут стать полезным вспомогательным инструментом при диагностике развития воспалительной реакции. Имеющиеся знания и литературные данные показывают, что изменения в этих параметрах также наблюдаются при состояниях различной этиологии развития. Так, в ретроспективном когортном исследовании в двух итальянских больницах [4] у тяжелых пациентов с сепсисом NEUT-RI был выше, чем у тех, кто был госпитализирован по другим причинам. Результаты этого исследования показали, что воспалительные маркеры, включая WBC, СРБ и NEUT-RI, независимо связаны с сепсисом у тяжелобольных пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии. В проспективном «гнездовом» исследовании методом «случай-контроль» [10] были обследованы пациенты с политравмой. Полученные данные демонстрируют, что ранние изменения значений NEUT-RI ассоциируются с риском развития нозокомиальной

инфекции, а выраженность повышения медиаторов воспаления и функциональная активность нейтрофилов в крови могут определять степень тяжести больных в критических состояниях.

По результатам сравнительного анализа в нашем исследовании больший интерес представляют параметры RE-NEUT и TOTAL IG, которые показали значимые различия в двух группах на высоком уровне значимости, в отличие от NEUT-RI. Однако исследование имеет ряд ограничений, что оставляет открытое поле для дальнейших дискуссий и аналитики. Во-первых, автоматизированный подсчет палочкоядерных нейтрофилов доступен только в определенном программном обеспечении на анализаторах Sysmex XN, что ограничивает общедоступность данного параметра, несмотря на его воспроизводимость и репрезентативность. Также в нашей работе не рассматривалась корреляция значений RE-NEUT, TOTAL IG, NEUT-RI с другими биомаркерами воспаления, актуальными при обследовании пациентов стационаров (например, прокальцитонин и IL-6). Ввиду ретроспективного дизайна исследования мы были ограничены по количеству контрольных точек, в связи с чем полные данные у пациентов были только на 2-й и 7-й дни госпитализации и не был учтен исход заболевания в каждом конкретном случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные возможности гематологического анализа выходят за рамки привычных представлений и дают возможность получить быстрые результаты для диагностики инфекционной патологии с высоким уровнем клинической значимости. Расширенные параметры геманализа имеют корреляционные связи с привычными маркерами воспаления, доказавшими свою эффективность в клинической практике.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Qu R, Hu L, Ling Y, et al. C-Reactive Protein Concentration as a Risk Predictor of Mortality in Intensive Care Unit: A Multicenter, Prospective, Observational Study. BMC Anesthesiol. 2020;20:292. DOI:10.1186/s12871-020-01207-3.
2. Temporary guidelines. Prevention, diagnostics and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19).

Version 17(12/14/2022) Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17(14.12.2022).

3. Kondratieva TV, Zaitsev AA. Biomarkers of inflammation in respiratory diseases: clinical practice and prospects // Consilium Medicum. 2020. № 3. In Russian [Кондратьева Т.В., Зайцев А.А. Биомаркеры воспаления при заболеваниях органов дыхания: клиническая практика и перспективы // Consilium Medicum. 2020. № 3]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biomarkery-vospaleniya-pri-zabolevaniyah-organov-dyhaniya-klinicheskaya-praktika-i-perspektivy>.

4. Mantovani EMA, Formenti P, Pastori, 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* (Basel). 2023 May 18;13(10):1781. DOI: 10.3390/diagnostics13101781. PMID: 37238265; PMCID: PMC10217715.

5. Gvozdev II, Belenyuk VD. Dependence of the metabolism of neutrophilic granulocytes on the severity of widespread purulent peritonitis // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019. No. 5–1. In Russian [Гвоздев И.И., Беленюк В.Д. Зависимость метаболизма нейтрофильных гранулоцитов от степени тяжести распространенного гнойного перитонита // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019. № 5–1]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zavisimost-metabolizma-neytrofilnyh-granulotsitov-ot-stepeni-tyazhesti-rasprostranennogo-gnoynogo-peritonita>.

6. Galkin AA, Demidova VS. Neutrophils and systemic inflammatory response syndrome // *Wounds and wound infections. Journal named after Professor B. M. Kostyuchenko*. 2015. № 2. In Russian [Галкин А.А., Демидова В.С. Нейтрофилы и синдром системного воспалительного ответа // *Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б. М. Костюченко*. 2015. № 2]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/neytrofily-i-sindrom-sistemnogo-vospalitelnogo-otveta>.

7. 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 Aug 17;11(16):2554. DOI: 10.3390/cells11162554. PMID: 36010631; PMCID: PMC9406892.

8. Заявка на изобретение Кулакевич М.В., Москаленко А.А., Овсянник А.В. № 2023116866 (https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2023116866&TypeFile=html).

9. Zhang W, Zhang Z, Pan S, et al. The clinical value of hematological neutrophil and monocyte parameters in the diagnosis and identification of sepsis. *Ann Transl Med*. 2021 Nov;9(22):1680. DOI: 10.21037/atm-21-5639. PMID: 34988189; PMCID: PMC8667147.

10. Ustyantseva IM, Kulagina EA, Aliev AR. Correlation of extended inflammation parameters of hematological analysis (NEUT-RI, NEUT-GI, re-lymp, as-lymp) with the risk of infection in polytrauma // *Polytrauma*. 2019. № 3. In Russian [Устьянцева И.М., Кулагина Е.А., Алиев А.Р. и др. Взаимосвязь расширенных параметров воспаления гематологического анализа (NEUT-RI, NEUT-GI, re-lymp, as-lymp) с риском развития инфекции при политравме // *Политравма*. 2019. № 3]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimosvyaz-rasshirenyh-parametrov-vospaleniya-gematologicheskogo-analiza-neut-ri-neut-gi-re-lymp-as-lymp-s-riskom-razvitiya-infektsii-pri>.

Информация об авторах:

Черныш Наталья Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры лабораторной медицины и генетики, заведующий учебной частью кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Северо-Западного федерального округа;

Кулакевич Марина Владимировна, врач клинической лабораторной диагностики Межрайонной централизованной клинко-диагностической лаборатории; врач клинической лабораторной диагностики СПб ГБУЗ «Николаевская больница»;

Жиленкова Юлия Исмаиловна, к.м.н., доцент кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Chernysh Natalya Yu., PhD, Associate Professor of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, Head of the Academic Department of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre; Chief Freelance Specialist in Clinical Laboratory Diagnostics of the North-West federal district;

Kulakevich Marina V., Doctor of Interdistrict Centralized Clinical Diagnostic Laboratory; Nikolaev hospital;

Zhilenkova Yuliya I., PhD, Associate Professor of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre.