



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-132-143

УДК 616.24-002-036.88-074/-076

EDN: XXAFUZ



Ю.О. Родионова*, Е.А. Старовойтова, С.В. Федосенко,
С.В. Нестерович, А.И. Иванова, М.Б. Аржаник, О.Л. Семенова,
А.П. Зима, Д.А. Винокурова, О.А. Денисова

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Томск, Россия

РАННИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ НА ФОНЕ ПНЕВМОНИИ

Yu.O. Rodionova*, E.A. Starovoitova, S.V. Fedosenko,
S.V. Nesterovich, A.I. Ivanova, M.B. Arzhanik, O.L. Semenova,
A.P. Zima, D.A. Vinokurova, O.A. Denisova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State
Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia

Early Clinical and Laboratory Predictors of Hospital Mortality in Patients with Sepsis Secondary to Pneumonia

Абстракт

Несмотря на значительный прогресс в области профилактики, ранней диагностики и антибактериальной терапии, внебольничная пневмония по-прежнему сохраняет статус не только наиболее распространенного среди острых инфекционных заболеваний, но и является частым источником развития сепсиса, многократно повышающего вероятность летального исхода в данной группе пациентов. **Целью исследования** стало выполнение сравнительного анализа клинико-лабораторных показателей и оценка характера их изменений в первые 48 часов от момента верификации сепсиса, развившегося на фоне пневмонии, у пациентов терапевтического отделения в зависимости от исхода госпитализации. **Клинические группы и методы исследования.** Выполнено ретроспективное сравнительное исследование, включившее методом сплошной выборки пациентов с сепсисом, развившемся на фоне пневмонии у пациентов, госпитализированных в терапевтические клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в период с 01.01.2019 г. по 30.04.2023 г. Всего в исследование включены 40 пациентов обоего пола с последующим разделением на две группы сравнения в зависимости от исхода госпитализации (выписка из стационара или наступление летального исхода) для динамической оценки клинико-анамнестических и лабораторных параметров в ранние сроки развития септического состояния (первые 48 часов) с целью определения их связи с исходом госпитализации. **Результаты.** Все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу (n=17, 42,5 %) составили пациенты с благоприятным исходом госпитализации (выздоровление), вторую группу (n=23, 57,5 %) составили пациенты с летальным исходом. На момент верификации сепсиса пациенты с благоприятным исходом имели значимо ниже балл по шкале SOFA (3 (2; 6) балла), чем у пациентов с летальным исходом (6 (5; 7) баллов), $p=0,037$. Изменение концентрации мочевины в первые 48 часов от момента верификации сепсиса в группе выживших составило -1,3 (-4,4; 1,99) ммоль/л, а в группе умерших 5,5 (-1,5; 12,2) ммоль/л, $p=0,020$. В группе умерших пациентов 8 человек (34 %) на момент верификации сепсиса имели сочетание гипотонии ($<90/60$ мм рт. ст.) и содержание лактата в сыворотке крови >5 ммоль/л. В группе выживших гипотония наблюдалась только у 2 человек (11%), причем показатели уровня лактата у этих пациентов находились в диапазоне 4,5-4,6 ммоль/л. В точке 1 показатели незрелых гранулоцитов статистически значимо не различались у выживших и умерших пациентов (1,2 (0,7; 2,1)% vs 0,8 (0,6; 1,5)%, соответственно, $p>0,05$). Через 48 часов уровень незрелых гранулоцитов нарастал у выживших пациентов до 1,5 (1; 3,2)% и наоборот, снижался до 0,65 (0,45; 1,45)% в группе умерших, причем разница этих показателей между группами стала статистически значимой, $p<0,05$. **Заключение.** У пациентов с сепсисом на фоне тяжелой пневмонии летальность составила 57,5 %. С целью выделения групп высокого риска летального исхода помимо

*Контакты: Юлия Олеговна Родионова, e-mail: rodionova.yo@ssmu.ru

*Contacts: Yuliya O. Rodionova, e-mail: rodionova.yo@ssmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6819-6968>

оценки по шкале SOFA следует осуществлять динамический контроль в первые 48 часов от момента верификации септического состояния таких биомаркеров, как уровень мочевины, лактата, уровень незрелых гранулоцитов и ретикулоцитов.

Ключевые слова: сепсис, летальность, пневмония, предикторы летального исхода

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 19.12.2023 г.

Принята к публикации 12.03.2024 г.

Для цитирования: Родионова Ю.О., Старовойтова Е.А., Федосенко С.В. и др. РАННИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ НА ФОНЕ ПНЕВМОНИИ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(2): 132-143. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-132-143. EDN: XXAFUZ

Abstract

Despite significant progress in the field of prevention, early diagnosis and antibacterial therapy, community-acquired pneumonia still retains the status of not only the most common among acute infectious diseases, but is also a frequent source of sepsis, which greatly increases the likelihood of death in this group of patients. The purpose of the study was to perform a comparative analysis of clinical and laboratory parameters and assess the nature of their changes in the first 48 hours from the moment of verification of sepsis that developed against the background of pneumonia in patients of the therapeutic department, depending on the outcome of hospitalization. **Clinical groups and research methods.** A retrospective comparative study was carried out, which included, using a continuous sampling method, patients with sepsis that developed against the background of pneumonia in patients hospitalized in therapeutic clinics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia in the period from 01/01/2019 to 04/30/2023. In total, the study included 40 patients of both gender, followed by division into two comparison groups depending on the outcome of hospitalization (discharge from hospital or death) for the dynamic assessment of clinical, anamnestic and laboratory parameters in the early stages of the development of a septic condition (the first 48 hours) in order to determine their relationship with the outcome of hospitalization. **Results.** All patients were divided into 2 groups. The first group (n=17, 42.5%) consisted of patients with a favorable outcome of hospitalization (recovery), the second group (n=23, 57.5%) consisted of patients with a fatal outcome. At the time of verification of sepsis, patients with a favorable outcome had a significantly lower SOFA score (3 (2; 6) points) than patients with a fatal outcome (6 (5; 7) points), $p = 0.037$. The change in urea concentration in the first 48 hours from the moment of verification of sepsis, which in the group of survivors was -1.3 (-4.4; 1.99) mmol/l, and in the group of deceased 5.5 (-1.5; 12. 2) mmol/l, $p=0.020$. In the group of deceased patients, 8 people (34%) at the time of verification of sepsis had a combination of hypotension (<90/60 mm Hg) and serum lactate >5 mmol/l. In the survivor group, hypotension was observed in only 2 people (11%), and lactate levels in these patients were in the range of 4.5-4.6 mmol/l. At point 1, the indicators of immature granulocytes were not statistically significantly different between surviving and deceased patients (1.2 (0.7; 2.1)% vs 0.8 (0.6; 1.5)%, respectively, $p>0.05$). After 48 hours, the level of immature granulocytes increased in surviving patients to 1.5 (1; 3.2)% and, conversely, decreased to 0.65 (0.45; 1.45)% in the group of deceased patients, and the difference in these indicators between groups became statistically significant, $p < 0.05$. **Conclusion.** Thus, in patients with sepsis against the background of severe pneumonia, the mortality rate was 57.5%. In order to identify groups at high risk of death due to sepsis due to pneumonia, in addition to the SOFA scale, dynamic monitoring of biomarkers such as urea, lactate, immature granulocytes and reticulocytes should be carried out in the first 48 hours from the moment of verification of the septic state.

Key words: sepsis, mortality, pneumonia, predictors of death

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 19.12.2023

Accepted for publication on 12.03.2024

For citation: Rodionova Yu.O., Starovoitova E.A., Fedosenko S.V. et al. Early Clinical and Laboratory Predictors of Hospital Mortality in Patients with Sepsis Secondary to Pneumonia. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(2): 132-143. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-132-143. EDN: XXAFUZ

Введение

Пневмония остается наиболее распространенным из острых инфекционных заболеваний и по данным Всемирной организации здравоохранения занимает четвертую строчку среди всех причин смертности в мире [1]. Так, заболеваемость внебольничной пневмонией в РФ в 2019 г. среди взрослых составила 410 на 100 тыс. населения [2]. Смертность от пневмонии в РФ в 2018 г. составила 17,0 на 100 тыс. населения [3]. Особо необходимо выделить тяжелую внебольничную пневмонию, которая осложняется выраженной острой дыхательной

недостаточностью и/или сепсисом. По данным некоторых авторов необходимость в проведении интенсивной терапии у пациентов, госпитализированных по поводу внебольничной пневмонии, может достигать 21% вследствие органной дисфункции и сепсиса [4]. Согласно «Третьему международному консенсусу по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3)», где были изложены новые определения и критерии диагностики, сепсис — это угрожающая жизни «острая опасная для жизни дисфункция органов, вызванная нарушением регуляции (дисрегуляцией) ответа хозяина

на инфекцию» [5, 6]. Поскольку важным для верификации сепсиса является уточнение источника инфекции, к критериям сепсиса, развившегося на фоне пневмонии, следует отнести наличие установленного очага инфекции в легких и остро возникшую органную дисфункцию, подтвержденную результатом оценки в ≥ 2 балла по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, шкала оценки органной недостаточности).

По данным разных авторов смертность по причине сепсиса, ассоциированного с пневмонией, достаточно высокая и составляет от 41 % до 50 % в разных популяциях [7, 8]. Несмотря на разработанные диагностические шкалы, которые используются для ранней диагностики септического состояния, продолжается поиск предикторов для выделения пациентов с высоким риском летального исхода. В качестве перспективных прогностических факторов в литературе предлагаются такие показатели, как возраст, концентрация лактата, температура тела, индекс оксигенации, уровень билирубина, баллы по шкале комы Глазго, наличие заболеваний печени, онкологические заболевания, трансплантация органов, уровень тропонина Т, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR), и использование вазопрессоров [9]. Главное требование к данным показателям состоит в том, чтобы они, изменяясь в динамике, позволяли достаточно точно прогнозировать исход заболевания. На сегодняшний день поиск таких предикторов продолжается, в связи с чем представляет интерес изучение ранней динамики клинко-лабораторных показателей для оценки их прогностического значения у госпитализированных пациентов с сепсисом на фоне пневмонии.

В связи с этим, **целью исследования** стало выполнение сравнительного анализа клинко-лабораторных показателей и оценка характера их изменений в первые 48 часов от момента верификации сепсиса, развившегося на фоне пневмонии, у пациентов терапевтического отделения в зависимости от исхода госпитализации.

Клинические группы и методы исследования

На основании протокола исследования, одобренного локальным этическим комитетом (ЛЭК) при ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (решение ЛЭК № 8616/1 от 29.03.2021 г.), выполнено ретроспективное сравнительное исследование, включившее методом сплошной выборки пациентов с сепсисом, развившемся на фоне пневмонии у пациентов, госпитализированных в терапевтические клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в период с 01.01.2019 г. по 30.04.2023 г. Всего в исследование включены 40 пациентов обоего пола с последующим разделением на две группы сравнения в зависимости от исхода госпитализации (выписка из стационара или наступление летального исхода) для динамической оценки клинко-anamnestических и лабораторных параметров в ранние сроки развития септического состояния (первые 48 часов) с целью определения их связи с исходом госпитализации.

В исследование включались пациенты с диагнозом пневмония и значением ≥ 2 балла по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, шкала оценки органной недостаточности, которая включает в себя наличие гипотонии (снижение систолического АД до уровня <100 мм рт. ст.), дыхательной недостаточности (частота дыхания ≥ 22 в минуту), а также изменение ментального статуса, оцениваемого по шкале комы Глазго (<15 баллов), где каждому показателю присваивается 1 балл), а также с наличием полной информации о заболевании и интересующих клинко-лабораторных показателях, изложенной в медицинской карте стационарного больного, а также в информационной регистрационной системе, используемой медицинским учреждением.

В рамках исследования проанализированы сведения о характере, сроках и исходе госпитализации, антропометрические данные (пол, возраст, рост, вес, индекс массы тела (ИМТ)), наличие сопутствующей / фоновой патологии (включая потенциальные причины и подтвержденные иммунодефицитные состояния). У всех пациентов регистрировались значения qSOFA и SOFA, длительность септического состояния, данные о нахождении пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (длительность, ИВЛ, вазопрессорная поддержка); проводилась оценка объективных показателей в динамике (АД, ЧСС, сознание, SpO₂). У всех пациентов выполнена оценка результатов единого перечня лабораторных исследований в момент верификации септического состояния (точка 1) и через 48 часов (точка 2): железо сыворотки, электролиты, газы артериальной крови, С-реактивный белок (СРБ), лактат, прокальцитонин, натрий, калий, креатинин, мочевины, общий билирубин, прямой билирубин, кальций, общий анализ крови с лейкоцитарной формулой (включая расчет нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (NLR), содержание эозинофилов). В исследовании применен дифференцированный подход к расчету количества ретикулоцитов в зависимости от степени их зрелости при измерении на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex, Германия). Измерение ретикулоцитов основывалось на принципе флуоресцентной проточной цитометрии с использованием красителя нуклеиновой кислоты oxazine 750, который окрашивает РНК клетки. В зависимости от стадии зрелости ретикулоциты имеют различную интенсивность флуоресценции, и, соответственно, их подразделяют на три подтипа: зрелые ретикулоциты с ограниченной флуоресценцией называются ретикулоцитами с низкой флуоресценцией (LFR), промежуточно зрелые ретикулоциты — со средней флуоресценцией (MFR), а очень незрелые ретикулоциты — с высокой флуоресценцией (HFR). Фракция незрелых ретикулоцитов (IRF) представляет собой процент незрелых ретикулоцитов, рассчитываемый как сумма MFR и HFR, и является отражением эритропоэтической активности.

Статистический анализ выполнен при помощи программа Statistica 12.0 (IBM SPSS Statistics, США). Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 процентиля). Качественные показатели описаны с указанием абсолютных и относительных

частот n (%). Сравнение количественных и качественных показателей независимых выборок проводится с использованием U -критерия Манна-Уитни и χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Сравнение количественных показателей в зависимых выборках осуществлялось при помощи критерия Вилкоксона. ROC-анализ был проведен с помощью пакета MedCalc, Version 18.9.1. Оценивалась площадь под кривой (AUC) с 95%-м доверительным интервалом, точка разделения по критерию Йодена, чувствительность и специфичность для этой точки. Результаты считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Среди пациентов, включенных в исследование, женщины составили 18 человек (45 %), мужчины — 22 человека (55 %). Все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу ($n=17$, 42,5 %) составили пациенты с благоприятным исходом госпитализации (выздоровление), вторую группу ($n=23$, 57,5 %) составили пациенты с летальным исходом. В данных группах пациенты статистически значимо не отличались по возрасту (68 (41; 77) лет и 67 (58; 81), $p=0,373$) и ИМТ (25,45 (20,76; 30,72) и 25,85 (23; 27,68), $p=0,711$ соответственно). В группе выживших 64,7 % мужчин и 35,3 % женщин, в группе умерших мужчины составили 47,8 %, а женщины 52,2 % ($p>0,05$). Среди сопутствующих заболеваний у пациентов в группе с неблагоприятным исходом чаще встречались ИБС, гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда в анамнезе, ХСН 2-3 стадии, однако статистически значимых различий по наличию сопутствующих заболеваний между группами не было (межгрупповое p для всех состояний $>0,05$) (Таблица 1).

В рамках данного исследования у 56 % пациентов сепсис диагностирован в первые сутки от момента госпитализации. Обращает внимание тенденция к более раннему выявлению сепсиса в группе пациентов с летальным исходом (1 (1; 4) день госпитализации), по сравнению с выжившими пациентами (2 (1; 5) день госпитализации), однако статистически значимых различий получено не было, $p>0,05$.

Таблица 1. Наличие сопутствующей патологии у пациентов с диагнозом сепсис

Сопутствующая патология	Пациенты с благоприятным исходом, n (%)	Пациенты с летальным исходом, n (%)
Ишемическая болезнь сердца	9 (52,9 %)	16 (69,5 %)
Гипертоническая болезнь	10 (58,8 %)	18 (78,7 %)
Инфаркт миокарда в анамнезе	3 (17,6 %)	8 (34,7 %)
Хроническая сердечная недостаточность 2-3 стадии	9 (52,9 %)	12 (52,2 %)
Сахарный диабет 2 типа	5 (29,4 %)	5 (21,7 %)
ХОБЛ	2 (11,7 %)	3 (13,0 %)
ВИЧ	5 (29,4 %)	2 (8,6 %)
Наркомания	5 (29,4 %)	2 (8,6 %)

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

В качестве инструмента первичной сортировки использовалась шкала qSOFA, так в исследование включались пациенты с подтвержденной пневмонией и имеющие ≥ 2 баллов по шкале qSOFA (таблица 2). При анализе различий с использованием точного критерия Фишера оказалось, что в группе с благоприятным исходом госпитализации у 16 (94,12 %) пациентов значение qSOFA составило 2 балла и только у одного пациента — 3 балла, в то время как в группе умерших 14 (60,87 %) пациентов характеризовались оценкой в 2 балла и 9 (39,13 %) больных — 3 балла ($p=0,018$).

На момент верификации сепсиса по результатам оценки тяжести органной дисфункции (шкала SOFA) были получены статистически значимые различия. На момент верификации сепсиса пациенты с благоприятным исходом имели значимо ниже балл по шкале SOFA (3 (2; 6) балла), чем у пациентов с летальным исходом (6 (5; 7) баллов), $p=0,037$.

Пациенты в группе с летальным исходом провели в стационаре меньшее количество дней по причине неблагоприятного исхода заболевания — 7 (2; 16) дней vs 30 (13; 48) дней в группе пациентов с благоприятным исходом лечения сепсиса, $p<0,001$. Показатели длительности пребывания в ОРИТ и количество дней использования вазопрессоров и антибиотиков в группе выздоровевших пациентов были ниже, однако, значимых различий получено не было (таблица 2). Обращает на себя внимание тот факт, что в группе выживших пациентов только в двух случаях (11,7 %) потребовалось подключение к ИВЛ и назначение вазопрессоров, в то время как в группе умерших подобные интервенции требовались 11 пациентам (47,8 %).

Отметим, что такие объективные показатели, как температура тела, ЧСС, ЧДД, артериальное и пульсовое давление, сатурация кислорода и количество баллов по шкале Глазго на момент диагностики сепсиса значимо не отличались в группах с благоприятным и летальным исходом (таблица 2). Это свидетельствует о том, что, ориентируясь только на эти показатели, невозможно оценить прогноз заболевания.

Table 1. Presence of concomitant pathology in patients diagnosed with sepsis

Concomitant pathology	Patients with a favorable outcome, n (%)	Fatal patients, n (%)
Cardiac ischemia	9 (52,9 %)	16 (69,5 %)
Hypertonic disease	10 (58,8 %)	18 (78,7 %)
History of myocardial infarction	3 (17,6 %)	8 (34,7 %)
Chronic heart failure stages 2-3	9 (52,9 %)	12 (52,2 %)
Diabetes mellitus type 2	5 (29,4 %)	5 (21,7 %)
COPD	2 (11,7 %)	3 (13,0 %)
HIV	5 (29,4 %)	2 (8,6 %)
Addiction	5 (29,4 %)	2 (8,6 %)

Note: COPD — chronic obstructive pulmonary disease, HIV — human immunodeficiency virus

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов

	1. Пациен- ты с благо- приятным исходом Me (Q1; Q3)	2. Пациен- ты с ле- тальным исходом Me (Q1; Q3)	P ₁₋₂
Количество человек, n (%)	17 (42,5 %)	23 (57,5 %)	-
Длительность госпитали- зации, койко-дней	30 (13; 48)	7(2; 16)	0,0003
Возраст, лет	68 (41; 77)	67 (58; 81)	0,373
ИМТ, кг/м ²	25,45 (20,76; 30,72)	25,85 (23; 27,68)	0,711
Количество баллов qSOFA, балл	2 (2; 2)	2 (2; 3)	0,017
Диагностика сепсиса от начала госпитализации, день	2 (1; 5)	1 (1; 4)	0,678
Длительность госпитали- зации по поводу сепсиса, дней	6 (3; 9)	4 (2; 8)	0,236
Оценка тяжести органной дисфункции по шкале SOFA, балл	3 (2; 6)	6 (5; 7)	0,037
Длительность нахожде- ния в ОРИТ, койко-дни	6 (3; 12)	4 (1; 4)	0,115
Длительность примене- ния вазопрессоров, дней	3,5 (2; 5)	1 (1; 3,5)	0,141
Объективные данные на момент диагностики септического состояния			
Температура тела, °C	38 (37,7; 38,5)	37,8 (36,6; 38)	0,085
ЧСС, уд/мин	101 (90; 115)	110 (90; 120)	0,467
ЧДД, в минуту	25 (24; 28)	26 (24; 30)	0,499
Систолическое АД, мм рт. ст.	100 (97; 120)	100 (90; 120)	0,362
Диастолическое АД, мм рт. ст.	60 (60; 70)	60 (60; 70)	0,156
Пульсовое АД, мм рт. ст.	40 (30; 50)	40 (30; 50)	0,625
SpO ₂ , %	90 (90; 96)	93 (90; 95)	0,923
Шкала Глазго, балл	13 (13; 13)	13 (13; 13)	0,086

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, (q)SOFA — (quick) Sequential Organ Failure Assessment, шкала (быстрой) оценки органной недостаточности, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ЧСС — частота сердечных сокращений в 1 минуту, ЧДД — частота дыхательных движений в 1 минуту, АД — артериальное давление, SpO₂ — сатурация кислородом периферической крови

У всех пациентов были проанализированы основ-
ные биохимические и гематологические показатели.

Креатинин и мочевина как маркеры почечной функции

Установлено, что на момент верификации сепсиса у 85 % пациентов были диагностированы изменения биохимических параметров, которые соответствуют поражению почек (повышение мочевины и/или креатинина). Значения уровня мочевины в точке 1 были ниже у выживших пациентов, по сравнению с пациен-
тами с неблагоприятным исходом (10,8 (8,9; 19,8) vs 16,9 (10,7; 28,2) ммоль/л, однако статистически значимых различий между группами исходно получено не было.

Table 2. Clinical characteristics of patients

	1. Patients with a favor- able outcome Me (Q1; Q3)	2. Fatal patients Me (Q1; Q3)	P ₁₋₂
Number of people, n (%)	17 (42,5 %)	23 (57,5 %)	-
Duration of hospitalization, bed days	30 (13; 48)	7(2; 16)	0,0003
Age, years	68 (41; 77)	67 (58; 81)	0,373
BMI, kg/m ²	25,45 (20,76; 30,72)	25,85 (23; 27,68)	0,711
Number of qSOFA points, point	2 (2; 2)	2 (2; 3)	0,017
Diagnosis of sepsis from the beginning of hospitalization, day	2 (1; 5)	1 (1; 4)	0,678
Duration of hospitalization for sepsis, days	6 (3; 9)	4 (2; 8)	0,236
Assessment of the severity of organ dysfunction according to the SOFA scale, score	3 (2; 6)	6 (5; 7)	0,037
Duration of stay in the ICU, bed days	6 (3; 12)	4 (1; 4)	0,115
Duration of use of vasopressors, days	3,5 (2; 5)	1 (1; 3,5)	0,141
Objective data at the time of diagnosis of septic condition			
Body temperature, °C	38 (37,7; 38,5)	37,8 (36,6; 38)	0,085
Heart rate, beats/min	101 (90; 115)	110 (90; 120)	0,467
NPV, in a minute	25 (24; 28)	26 (24; 30)	0,499
Systolic blood pressure, mm hg art.	100 (97; 120)	100 (90; 120)	0,362
Diastolic blood pressure, mm hg art.	60 (60; 70)	60 (60; 70)	0,156
Pulse blood pressure, mm hg frt.	40 (30; 50)	40 (30; 50)	0,625
SpO ₂ , %	90 (90; 96)	93 (90; 95)	0,923
Glasgow scale, point	13 (13; 13)	13 (13; 13)	0,086

Note: BMI — body mass index, (q)SOFA — (quick) Sequential Organ Failure Assessment, scale for (quick) assessment of organ failure, ICU — intensive care unit, HR — heart rate per 1 minute, RR — respiratory rate movements per minute, BP — blood pressure, SpO₂ — oxygen saturation of peripheral blood

В динамике (точка 2, через 48 часов) уровень мочеви-
ны в группе выздоровевших пациентов снизился и со-
ставил 10,4 (5; 19,3) ммоль/л (без значимого различия
по сравнению с исходным значением), в то время как
в группе умерших пациентов отмечалось нарастание
уровня мочевины до 24 (14,8; 32,6) ммоль/л (0,020) и че-
рез 48 часов концентрация мочевины в сыворотке кро-
ви в данной группе больных была уже значимо более
высокой, чем в группе выживших, p=0,020. Изменение
концентрации мочевины в первые 48 часов от момента
верификации сепсиса в группе выживших составило
-1,3 (-4,4; 1,99) ммоль/л, а в группе умерших 5,5 (-1,5;
12,2) ммоль/л, p=0,020.

По уровню креатинина отмечена схожая тенденция,
однако различие между группами выживших и умерших

не было статистически значимым как в точке 1 (108 (78; 150) мкмоль/л vs 139,2 (75,5; 195) мкмоль/л, соответственно, $p>0,05$), так и в точке 2 (через 48 часов), несмотря на тенденцию к снижению концентрации креатинина в группе выживших до 76 (64; 134) мкмоль/л и ее росту в группе умерших до 148,3 (76; 255) мкмоль/л.

Лактат как маркер целлюлярного повреждения

Известно, что в случаях повышения уровня молочной кислоты в сыворотке крови до концентрации, превышающей 5,0 ммоль/л, и снижении рН до

уровня ниже 7,25 развивается метаболический ацидоз (лактоацидоз). Лактоацидоз — это острое осложнение, обусловленное резким увеличением содержания в крови лактата, которое может закончиться смертельным исходом, особенно при сочетании с гипотонией [5]. В выполненной нами работе исходно уровень лактата выше 4,5 ммоль/л зарегистрирован у 16 человек (40 %). При анализе концентрации данного биомаркера в сыворотке крови в точке 1 установлено, что в группе выживших пациентов уровень молочной кислоты в сыворотке крови был значимо ниже и составил 3,6 (3,1; 4,5) ммоль/л по сравнению с группой умерших — 5,2 (4; 5,6) ммоль/л ($p=0,004$).

Таблица 3. Биохимические показатели у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом

Показатель	1. Пациенты с благоприятным исходом Me (Q1; Q3)	2. Пациенты с летальным исходом Me (Q1; Q3)	P ₁₋₂
Мочевина, ммоль/л, исходно	n=17 10,8 (8,9; 19,8)	n=23 16,9 (10,7; 28,2)	0,077
Мочевина, ммоль/л, через 48 часов	n=17 10,4 (5;19,3)	n=13 24 (14,8; 32,6)	0,020
Изменение концентрации мочевины (T2-T1), ммоль/л	n=17 -1,3 (-4,4; 1,99)	n=13 5,5 (-1,5; 12,2)	0,020
Креатинин, мкмоль/л, исходно	n=17 108 (78; 150)	n=23 139,2 (75,5; 195)	0,373
Креатинин, мкмоль/л, через 48 часов	n=17 76 (64; 134)	n=13 148,3 (78; 255)	0,068
Изменение концентрации креатинина (T2-T1), мкмоль/л	n=17 -16 (-32; 5)	n=13 1,6 (-21; 81,3)	0,121
Сывороточное железо, мкмоль/л, исходно	n=8 5,5 (2,5; 8)	n=10 5 (2; 7)	0,525
Сывороточное железо, мкмоль/л, через 48 часов	n=8 6 (3; 8)	n=9 5 (3; 6)	0,625
С-реактивный белок, мг/л, исходно	n=17 185 (32,6; 345)	n=20 200,25 (131; 401)	0,401
С-реактивный белок, мг/л, через 48 часов	n=17 120,3 (12,7; 195)	n=14 129,5 (86; 200)	0,382
Изменение концентрации С-реактивного белка (T2-T1), мг/л	n=17 -25 (-196; -4)	n=14 -29,6 (-105,3; 72)	0,404
Лактат, ммоль/л, исходно	n=14 3,6 (3,1; 4,5)	n=15 5,2 (4; 5,6)	0,004
Лактат, ммоль/л, через 48 часов	n=14 2,75 (2,1; 3,6)	n=11 3,9 (3; 6,5)	0,011
Изменение концентрации лактата (T2-T1), ммоль/л	n=14 -0,75 (-1,8; -0,1)	n=11 -0,9 (-1,9; 1,4)	0,602
Прокальцитонин, нг/мл, исходно	n=15 2,9 (0,5; 36,3)	n=19 3,25 (1,29; 12,1)	0,821
Прокальцитонин, нг/мл, через 48 часов	n=14 3,795 (0,05; 8,38)	n=11 1,26 (0,5; 27,4)	0,761
Изменение концентрации прокальцитонина (T2-T1), нг/мл	n=13 -1,7 (-16,3; -0,45)	n=11 -0,45 (-1,5; 12,53)	0,077

Примечание: Т — точка исследования; Т1 — исходное значение и Т2 — через 48 часов

Table 3. Biochemical parameters in patients with favorable and unfavorable outcomes

Index	1. Patients with a favorable outcome Me (Q1; Q3)	2. Fatal patients Me (Q1; Q3)	P ₁₋₂
Urea, mmol/l, initially	n=17 10,8 (8,9; 19,8)	n=23 16,9 (10,7; 28,2)	0,077
Urea, mmol/l, after 48 hours	n=17 10,4 (5;19,3)	n=13 24 (14,8; 32,6)	0,020
Change in urea concentration (T2-T1), mmol/l	n=17 -1,3 (-4,4; 1,99)	n=13 5,5 (-1,5; 12,2)	0,020
Creatinine, μ mol/l, initially	n=17 108 (78; 150)	n=23 139,2 (75,5; 195)	0,373
Creatinine, μ mol/l, after 48 hours	n=17 76 (64; 134)	n=13 148,3 (78; 255)	0,068
Change in creatinine concentration (T2-T1), μ mol/l	n=17 -16 (-32; 5)	n=13 1,6 (-21; 81,3)	0,121
Serum iron, μ mol/l, initially	n=8 5,5 (2,5; 8)	n=10 5 (2; 7)	0,525
Serum iron, μ mol/l, after 48 hours	n=8 6 (3; 8)	n=9 5 (3; 6)	0,625
C-reactive protein, mg/l, initially	n=17 185 (32,6; 345)	n=20 200,25 (131; 401)	0,401
C-reactive protein, mg/l, after 48 hours	n=17 120,3 (12,7; 195)	n=14 129,5 (86; 200)	0,382
Change in the concentration of C-reactive protein (T2-T1), mg/l	n=17 -25 (-196; -4)	n=14 -29,6 (-105,3; 72)	0,404
Lactate, mmol/l, initially	n=14 3,6 (3,1; 4,5)	n=15 5,2 (4; 5,6)	0,004
Lactate, mmol/l, after 48 hours	n=14 2,75 (2,1; 3,6)	n=11 3,9 (3; 6,5)	0,011
Change in lactate concentration (T2-T1), mmol/l	n=14 -0,75 (-1,8; -0,1)	n=11 -0,9 (-1,9; 1,4)	0,602
Procalcitonin, ng/ml, initially	n=15 2,9 (0,5; 36,3)	n=19 3,25 (1,29; 12,1)	0,821
Procalcitonin, ng/ml, after 48 hours	n=14 3,795 (0,05; 8,38)	n=11 1,26 (0,5; 27,4)	0,761
Change in procalcitonin concentration (T2-T1), ng/ml	n=13 -1,7 (-16,3; -0,45)	n=11 -0,45 (-1,5; 12,53)	0,077

Note: Т — research point; Т1 — initial value and Т2 — after 48 hours

При оценке этого показателя в точке 2 отмечалась общая тенденция к снижению в обеих группах, но сохранялись статистически значимые различия между группами выживших и умерших пациентов (2,75 (2,1; 3,6) ммоль/л vs 3,9 (3; 6,5) ммоль/л, соответственно, $p=0,011$).

В группе умерших пациентов 8 человек (34 %) на момент верификации сепсиса имели сочетание гипотонии (<90/60 мм рт. ст.) и содержание лактата в сыворотке крови >5 ммоль/л. В группе выживших гипотония наблюдалась только у 2 человек (11 %), причем показатели уровня лактата у этих пациентов находились в диапазоне 4,5-4,6 ммоль/л.

Показатели гемограммы

В последние годы в научной литературе активно изучается такой показатель в общем анализе крови как *относительное и абсолютное количество незрелых гранулоцитов (IG)*. Понятие «незрелые гранулоциты» включает в себя промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты. В норме незрелые гранулоциты в периферической крови отсутствуют и появляются только при развитии неопластических и инфекционно-воспалительных процессов. Показана положительная корреляционная связь этого показателя с уровнем лейкоцитов и прокальцитонина при инфекционно-воспалительных процессах [10,11]. При анализе относительного количества незрелых гранулоцитов в группах с благоприятным и неблагоприятным исходом выявлено, что в точке 1 показатели IG статистически значимо не различались у выживших и умерших пациентов (1,2 (0,7; 2,1)% vs 0,8 (0,6; 1,5)%, соответственно, $p>0,05$). Через 48 часов уровень IG нарастал у выживших пациентов до 1,5 (1; 3,2)% и наоборот, снижался до 0,65 (0,45; 1,45)% в группе умерших, причем разница этих показателей между группами стала статистически значимой, $p<0,05$. Аналогичные тенденции можно видеть и для абсолютного количества незрелых гранулоцитов (таблица 3). Важно, что уровень лейкоцитов как на момент верификации сепсиса, так и спустя 48 часов был выше у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания (таблица 3).

Ретикулоциты. Развитие дыхательной недостаточности активирует эритропоэз с компенсаторной целью. При этом количество незрелых ретикулоцитов в периферической крови отражает эритропоэтическую активность костного мозга. В выполненном нами исследовании относительное количество незрелых ретикулоцитов (IRF%) в точке 1 было значимо выше в группе пациентов с неблагоприятным исходом по сравнению с выжившими пациентами (27,5 (16,1; 31,2)% vs 10,9 (7,8; 15,6)%, $p=0,005$. Через 48 часов относительное количество незрелых

Таблица 4. Гематологические показатели у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом

Показатель	1. Пациенты с благоприятным исходом Me (Q1; Q3)	2. Пациенты с летальным исходом Me (Q1; Q3)	P ₁₋₂
IG%, исходно	n=14 1,2 (0,7; 2,1)	n=19 0,8 (0,6; 1,5)	0,221
IG%, через 48 часов	n=14 1,5 (1; 3,2)	n=12 0,65 (0,45; 1,45)	0,023
IG#, 10 ⁹ /л, исходно	n=14 0,08 (0,05; 0,19)	n=19 0,16 (0,07; 0,34)	0,465
IG#, 10 ⁹ /л, через 48 часов	n=14 0,165 (0,12; 0,25)	n=12 0,09 (0,035; 0,165)	0,041
Изменение IG# (T2-T1), 10 ⁹ /л	n=12 0,045 (-0,12; 0,19)	n=11 -0,03 (-0,16; 0,02)	0,165
Изменение IG# (T2-T1) в %	n=12 28,42(-44,44;348,33)	n=11 -26,32 (-84,21; 22,22)	0,123
MCHC, г/л, исходно	n=16 338 (331; 360,5)	n=20 334 (315,5; 345)	0,082
MCHC, г/л, через 48 часов	n=15 335 (332; 347)	n=13 328 (309; 333)	0,025
Изменение MCHC (T2-T1), г/л	n=13 -1 (-3; 4)	n=11 -5 (-13; 5)	0,416
% MCHC	n=13 -0,3 (-0,94; 1,2)	n=11 -1,43 (-3,45; 1,6)	0,369
RDW-CV, %, исходно	n=16 13,95(13,15;15,4)	n=20 15,95 (14,45; 17,55)	0,030
RDW-CV, %, через 48 часов	n=15 13,7 (13,3; 14,9)	n=13 15,9 (15; 17)	0,014
IRF, %, исходно	n=9 10,9 (7,8; 15,6)	n=13 27,5 (16,1; 31,2)	0,005
IRF, %, через 48 часов	n=7 7,8 (4,8; 10,1)	n=10 20,8 (13; 28,7)	0,024
LFR, %, исходно	n=9 87,8 (84,4; 90,5)	n=13 72,2 (68,8; 83,9)	0,004
LFR, %, через 48 часов	n=7 92,2(89,9;95,2)	n=10 83,6 (67,3; 90,9)	0,050
MFR, %, исходно	n=9 9,6(8,1;13,9)	n=13 14,1 (13,1; 15,8)	0,021
MFR, %, через 48 часов	n=7 7,1 (2,5; 7,5)	n=10 11,45 (8; 17,8)	0,004
HFR, %, исходно	n=9 1,6 (1,2; 1,7)	n=13 9,5 (2,8; 15,1)	0,029
HFR, %, через 48 часов	n=7 2,2 (0; 3)	n=10 7,7 (2,4; 11,9)	0,087
WBC, 10 ⁹ /л, исходно	n=17 13,9 (7,33; 21,5)	n=23 17,09 (11,22; 22,33)	0,345
WBC, 10 ⁹ /л, через 48 часов	n=17 12,01 (7,77; 17,2)	n=14 14,13 (9,42; 17,5)	0,330
RET, %, исходно	n=9 1,05 (0,78;1,41)	n=13 1,78 (1,09; 2,5)	0,052
RET, %, через 48 часов	n=7 0,68 (0,53; 0,82)	n=10 1,405 (0,56; 1,8)	0,063
RET, x10 ⁹ /л, исходно	n=8 37,75 (26,5; 45,9)	n=13 75,5 (41,9; 83,2)	0,070
RET, x10 ⁹ /л, через 48 часов	n=7 22 (21; 46,3)	n=10 60,55 (49,1; 74,5)	0,039
Изменение числа RET (T2-T1), x10 ⁹ /л,	n=7 -0,3 (-25,9; 2,2)	n=10 -11 (-17,8; 0,8)	0,922
Изменение числа RET (T2-T1), %	n=7 -1,79 (-54,99; 5,77)	n=10 -13,37 (-26,61; 4,020)	0,845

Примечание: Т — точка исследования; Т1 — исходное значение и Т2 — через 48 часов; IG% — относительное число незрелых гранулоцитов в %; IG# — абсолютное число незрелых гранулоцитов; MCHC — среднее содержание гемоглобина в эритроците; RDW-CV — индекс распределения эритроцитов; IRF — незрелые ретикулоциты; LFR — низкофлуоресцирующие (зрелые) ретикулоциты; MFR — среднефлуоресцирующие ретикулоциты (на стадии промежуточной зрелости); HFR — высокофлуоресцирующие (очень незрелые) ретикулоциты; WBC — лейкоциты; RET — ретикулоциты.

Table 4. Hematological parameters in patients with favorable and unfavorable outcomes

Index	1. Patients with a favorable outcome Me (Q1; Q3)	2. Fatal patients Me (Q1; Q3)	P ₁₋₂
IG%, initially	n=14 1,2 (0,7; 2,1)	n=19 0,8 (0,6; 1,5)	0,221
IG%, in 48 hours	n=14 1,5 (1; 3,2)	n=12 0,65 (0,45; 1,45)	0,023
IG#, 10 ⁹ /l, initially	n=14 0,08 (0,05; 0,19)	n=19 0,16 (0,07; 0,34)	0,465
IG#, 10 ⁹ /l, in 48 hours	n=14 0,165 (0,12; 0,25)	n=12 0,09 (0,035; 0,165)	0,041
Change IG# (T2-T1), 10 ⁹ /l	n=12 0,045 (-0,12; 0,19)	n=11 -0,03 (-0,16; 0,02)	0,165
Change IG# (T2-T1) в %	n=12 28,42(-44,44;348,33)	n=11 -26,32 (-84,21; 22,22)	0,123
MCHC, g/l, initially	n=16 338 (331; 360,5)	n=20 334 (315,5; 345)	0,082
MCHC, g/l, in 48 hours	n=15 335 (332; 347)	n=13 328 (309; 333)	0,025
Change MCHC (T2-T1), г/л	n=13 -1 (-3; 4)	n=11 -5 (-13; 5)	0,416
% MCHC	n=13 -0,3 (-0,94; 1,2)	n=11 -1,43 (-3,45; 1,6)	0,369
RDW-CV, %, initially	n=16 13,95(13,15;15,4)	n=20 15,95 (14,45; 17,55)	0,030
RDW-CV, %, in 48 hours	n=15 13,7 (13,3; 14,9)	n=13 15,9 (15; 17)	0,014
IRF, %, initially	n=9 10,9 (7,8; 15,6)	n=13 27,5 (16,1; 31,2)	0,005
IRF, %, in 48 hours	n=7 7,8 (4,8; 10,1)	n=10 20,8 (13; 28,7)	0,024
LFR, %, initially	n=9 87,8 (84,4; 90,5)	n=13 72,2 (68,8; 83,9)	0,004
LFR, %, in 48 hours	n=7 92,2(89,9;95,2)	n=10 83,6 (67,3; 90,9)	0,050
MFR, %, initially	n=9 9,6(8,1;13,9)	n=13 14,1 (13,1; 15,8)	0,021
MFR, %, in 48 hours	n=7 7,1 (2,5; 7,5)	n=10 11,45 (8; 17,8)	0,004
HFR, %, initially	n=9 1,6 (1,2; 1,7)	n=13 9,5 (2,8; 15,1)	0,029
HFR, %, in 48 hours	n=7 2,2 (0; 3)	n=10 7,7 (2,4; 11,9)	0,087
WBC, 10 ⁹ /l, initially	n=17 13,9 (7,33; 21,5)	n=23 17,09 (11,22; 22,33)	0,345
WBC, 10 ⁹ /l, in 48 hours	n=17 12,01 (7,77; 17,2)	n=14 14,13 (9,42; 17,5)	0,330
RET, %, initially	n=9 1,05 (0,78;1,41)	n=13 1,78 (1,09; 2,5)	0,052
RET, %, in 48 hours	n=7 0,68 (0,53; 0,82)	n=10 1,405 (0,56; 1,8)	0,063
RET, x10 ⁹ /l, initially	n=8 37,75 (26,5; 45,9)	n=13 75,5 (41,9; 83,2)	0,070
RET, x10 ⁹ /l, in 48 hours	n=7 22 (21; 46,3)	n=10 60,55 (49,1; 74,5)	0,039
Changing the number RET (T2-T1), x10 ⁹ /л,	n=7 -0,3 (-25,9; 2,2)	n=10 -11 (-17,8; 0,8)	0,922
Changing the number RET (T2-T1), %	n=7 -1,79 (-54,99; 5,77)	n=10 -13,37 (-26,61; 4,020)	0,845

Note: T — research point: T1 — initial value and T2 — after 48 hours; IG% — relative number of immature granulocytes in%; IG# — absolute number of immature granulocytes; MCHC — average hemoglobin content in erythrocyte; RDW-CV — erythrocyte distribution index; IRF — immature reticulocytes; LFR — low fluorescent (mature) reticulocytes; MFR — medium fluorescent reticulocytes (at the stage of intermediate maturity); HFR — highly fluorescent (very immature) reticulocytes; WBC — leukocytes; RET — reticulocytes.

ретикулоцитов снижалось в обеих группах, но оставалось более высоким у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания (20,8 (13; 28,7)% vs 7,8 (4,8; 10,1)%, p=0,024). Схожая тенденция отмечена в отношении относительного количества средних ретикулоцитов (MFR, %) (Таблица 4).

Относительное количество зрелых ретикулоцитов (LFR, %) исходно было выше у пациентов с благоприятным исходом (p=0,004). В точке 2 отмечалось повышение данного показателя в обеих группах, и разница между группами не была статистически значимой (таблица 4).

В данной работе выполнен ROC-анализ ряда показателей, в результате чего идентифицированы некоторые потенциальные предикторы летального исхода.

- Оценка тяжести органной дисфункции по шкале SOFA — AUC 0,692 [95 % ДИ 0,526; 0,828], p=0,0281. Значение шкалы SOFA >3 является фактором неблагоприятного исхода с чувствительностью 82 % и специфичностью 53 %.
- Уровень мочевины в точке 2 (через 48 часов после постановки диагноза сепсис) — AUC 0,751 [95 % ДИ 0,560; 0,890], p=0,0055. Значение мочевины >14,5 ммоль/л является фактором неблагоприятного исхода с чувствительностью 77 % и специфичностью 64 %. Значимым показателем для прогнозирования летального исхода также является прирост мочевины на величину >2,5 ммоль/л в течение первых 48 часов от постановки диагноза — AUC 0,751 [95 % ДИ 0,560; 0,890], p=0,0072, чувствительность 61 % и специфичность 88 %.
- Уровень лактата при постановке диагноза (точка 1) и через 48 часов после (точка 2). Содержание лактата >4,6 ммоль/л в точке 1 (AUC 0,810 [95 % ДИ 0,621; 0,931], p=0,0003, чувствительность 67 % и специфичностью 93 %) и содержание лактата >3,7 ммоль/л в точке 2 (AUC 0,799 [95 % ДИ 0,591; 0,931], p=0,0013, чувствительность 63 % и специфичность 86 %) могут рассматриваться как прогностические признаки неблагоприятного исхода.
- Показатель относительного количества незрелых гранулоцитов в точке 2 (через 48 часов после постановки диагноза сепсис) ≤0,9 % — AUC 0,762 [95 % ДИ 0,556; 0,905], p=0,0151, чувствительность 75 % и специфичность 86 %.
- Показатель абсолютного количества незрелых гранулоцитов в точке 2 (через 48 часов после постановки диагноза сепсис) ≤0,11*10⁹/л — AUC 0,735 [95 % ДИ 0,527; 0,887], p=0,0233, чувствительность 66 % и специфичность 78 %.
- Абсолютное количество ретикулоцитов (RET#) в точке 2 >46,3*10⁹/л предиктор летального исхода с AUC 0,800 [95 % ДИ 0,539; 0,951], p=0,0157, чувствительность 80 % и специфичность 85 %.

- Относительное количество незрелых ретикулоцитов (IRF, %): уровень >12,2% в точке 1 предиктор с AUC 0,855 [95% ДИ 0,640; 0,967], p=0,0001, чувствительность 100% и специфичность 67%; и >10,1% в точке 2 с AUC 0,829 [95% ДИ 0,571; 0,964], p=0,0032, чувствительность 80% и специфичность 85%.
- Относительное количество зрелых низкофлуоресцирующих ретикулоцитов (LFR, %): уровень ≤86,1% в точке 1 предиктор с AUC 0,863 [95% ДИ 0,650; 0,971], p=0,0001, чувствительность 100% и специфичность 66,7%; и ≤87% в точке 2 с AUC 0,786 [95% ДИ 0,524; 0,943], p=0,0171, чувствительность 70% и специфичность 85,7%.

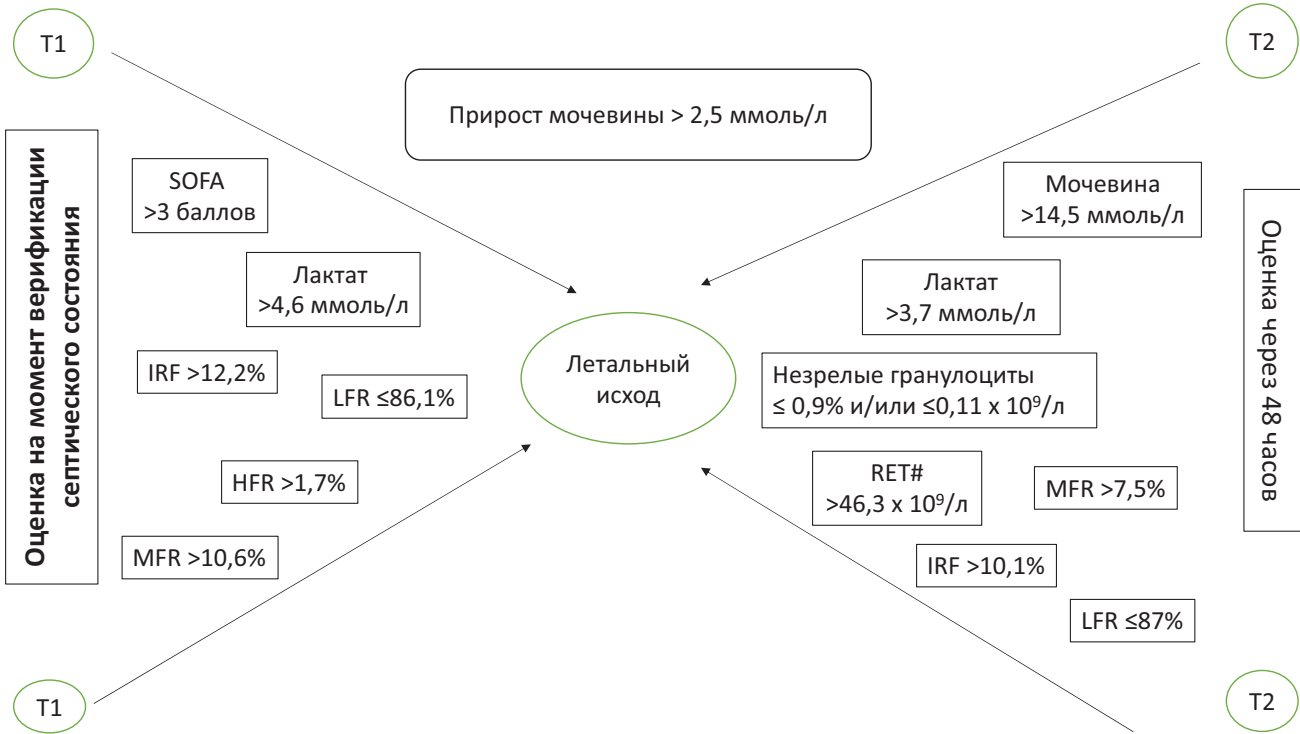


Рисунок 1. Факторы, повышающие вероятность летального исхода при респираторном сепсисе
Примечание: T1 — исходное значение и T2 — через 48 часов; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment, шкала оценки органной недостаточности, IRF — незрелые ретикулоциты, LFR — низкофлуоресцирующие ретикулоциты, MFR — среднефлуоресцирующие ретикулоциты, HFR — высокофлуоресцирующие ретикулоциты, RET# — ретикулоциты

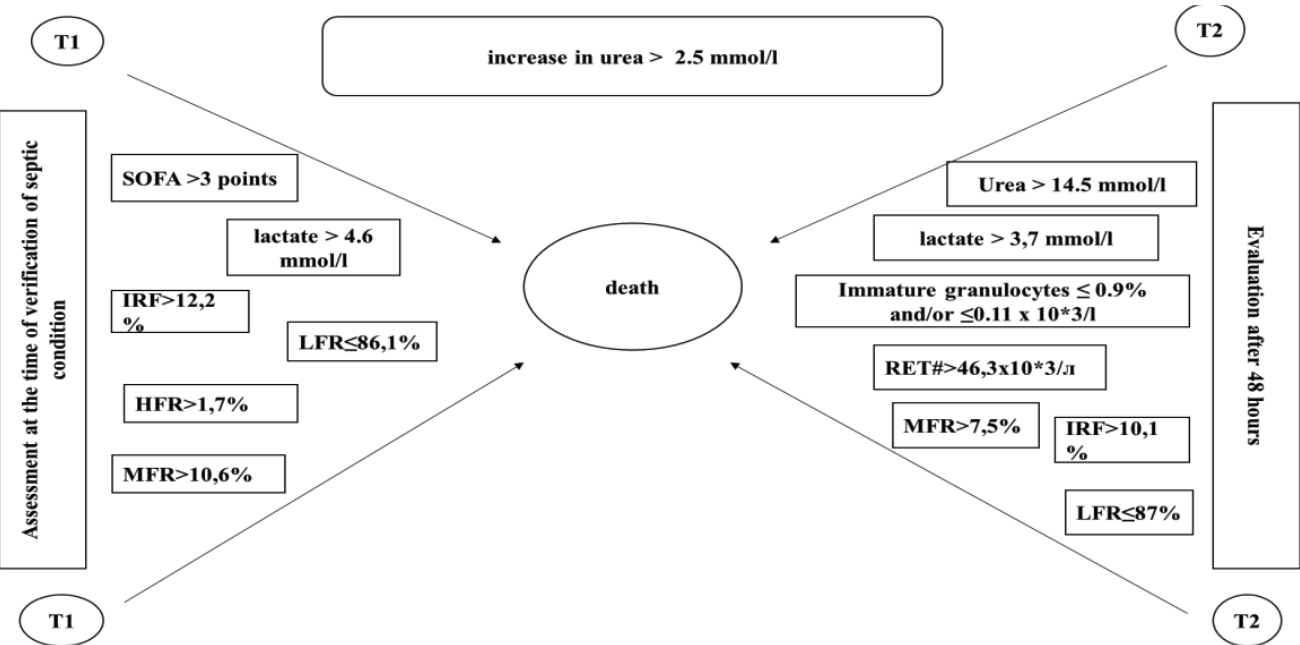


Figure 1. Factors that increase the likelihood of death in respiratory sepsis
Note: T1 — initial value and T2 — after 48 hours; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment, organ failure rating scale, IRF — immature reticulocytes, LFR — low fluorescent reticulocytes, MFR — medium fluorescent reticulocytes, HFR — highly fluorescent reticulocytes, RET# — reticulocytes

- Относительное количество ретикулоцитов средней степени зрелости (MFR, %): уровень $>10,6\%$ в точке 1 предиктор с AUC 0,795 [95 % ДИ 0,571; 0,935], $p=0,0090$, чувствительность 100 % и специфичность 66,7 %; и $>7,5\%$ в точке 2 с AUC 0,914 [95 % ДИ 0,676; 0,994], $<0,0001$, чувствительность 90 % и специфичность 85,7 %.
- Относительное количество очень незрелых ретикулоцитов с высоким показателем флуоресценции (HFR, %): уровень $>1,7\%$ в точке 1 предиктор с AUC 0,778 [95 % ДИ 0,552; 0,925], $p=0,0229$, чувствительность 92,3 % и специфичность 77,7 %.

Схематически идентифицированные критические значения факторов, повышающих вероятность летального исхода, представлены на рисунке 1.

Обсуждение

Летальность пациентов с пневмониями, осложненными сепсисом достаточно высока. Актуальным остается поиск ранних предикторов летального исхода. По результатам выполненного нами исследования совокупная доля умерших пациентов с сепсисом на фоне пневмоний составила 57,5 %. По данным ВОЗ на 2020 год летальность среди пациентов с сепсисом независимо от источника инфекции оценивается на уровне 27 % в общих отделениях больниц и 42 % в ОРИТ [12].

По данным метаанализа, включившего 13 исследований (80 520 участников), в которых оценивалась роль гендера как независимого прогностического фактора смертности у пациентов с сепсисом, поступивших в отделения интенсивной терапии, у женщин продемонстрирована несколько более высокая смертность от всех причин в течение 28-дневного периода (ОШ 1,18, 95 % ДИ от 1,05 до 1,32) [13]. Несмотря на то, что в выполненном нами исследовании в группе с неблагоприятным исходом количество женщин несколько превышало число мужчин, статистически значимых различий получено не было.

Ряд авторов в качестве прогностических признаков указывает шкалу SOFA, наличие дисфункции более двух органов, этиологию сепсиса, уровень лактата и мочевины [14-17]. Полученные нами результаты также подтвердили, что балл по шкале SOFA >3 при постановке диагноза является значимым фактором неблагоприятного прогноза, с высоким значением AUC и высокой чувствительностью. Значения концентрации лактата в сыворотке крови $>4,6$ ммоль/л исходно и $>3,8$ ммоль/л через 48 часов также подтвердили себя в качестве предиктора неблагоприятного исхода у больных с сепсисом на фоне пневмонии. В выполненном исследовании продемонстрировано, что концентрация мочевины $>14,5$ ммоль/л, измеренная через 48 часов от момента верификации сепсиса, может выступать в качестве одного из прогностических маркеров летального исхода. При этом факт прироста концентрации мочевины в течение 48 часов после постановки диагноза на величину $>2,5$ ммоль/л, сам по себе был ассоциирован с летальным исходом в исследуемой группе пациентов.

Принципиально новым предиктором летального исхода при сепсисе может рассматриваться уровень незрелых гранулоцитов (IG). Доказано, что их увеличение при инфекционных заболеваниях и сепсисе и может служить одним из маркеров бактериального воспаления [18]. Однако, до настоящего момента не опубликованы данные исследований, в которых данный показатель и его изменение были бы рассмотрены в качестве потенциального предиктора тяжести и летальности у пациентов с сепсисом. В выполненном нами исследовании количество незрелых гранулоцитов (IG) $<0,9\%$ от числа лейкоцитов и $<0,11 \times 10^9/\text{л}$ в периферической крови, полученное через 48 часов от момента верификации сепсиса, было ассоциировано с летальным исходом. Возможно, отсутствие адекватного увеличения доли незрелых гранулоцитов в общей популяции лейкоцитов у больных пневмонией в ранние сроки лечения сепсиса, может свидетельствовать о тенденции к истощению регенераторных возможностей иммунной системы в условиях ограниченных пролиферативных возможностей костного мозга. Таким образом, изучение характера поведения данного биомаркера при сепсисе может являться целью дальнейших исследований в области прогнозирования исходов заболевания и оценки эффективности фармакотерапии.

Результаты выполненного нами исследования также продемонстрировали целесообразность динамической оценки активности эритропоэза в ранние сроки лечения сепсиса у пациентов с пневмонией, основываясь на дифференцированном определении степени зрелости ретикулоцитов в периферической крови. Увеличение числа ретикулоцитов в периферической крови отражает активацию эритропоэза в красном костном мозге, что может наблюдаться в том числе и при ряде тяжелых инфекционных заболеваний и их осложнений, включая сепсис. Так, например, в исследовании Tóth J. и соавт. (2017) у самок свиней с септическим шоком на фоне инфекции *Escherichia coli* уже через 2 часа отмечался значимый рост числа ретикулоцитов в крови [19]. В исследовании Buoro S. и соавт. (2017), выполненном с участием 62 пациентов в ОРИТ, было установлено, что снижение относительного числа ретикулоцитов (%) было связано с риском развития септического состояния (ОШ=0,35, 95 % ДИ от 0,14 до 0,87) в течение последующих 24 часов [20]. В настоящее время опубликовано ограниченное число исследований, в которых осуществлялась дифференцированная оценка ретикулоцитопоза с определением различных по степени зрелости форм ретикулоцитов при сепсисе. При этом ни в одном из них не оценивалась роль этих различных по степени зрелости клеток в качестве потенциальных предикторов летального исхода у больных с сепсисом. Так, в исследовании Türkmen D. и соавт. (2021) в группе критически больных септических пациентов отмечено более высокое содержание незрелых ретикулоцитов (IRF) по сравнению с группой здоровых добровольцев [21]. В связи с этим, полученные нами данные представляют особый интерес. Значительный рост в периферической крови в ранние сроки развития сепсиса доли незрелых

ретикулоцитов (IRF, %) и снижение доли низкофлуоресцирующих (LFR) зрелых форм могут быть ассоциированы с летальным исходом при сепсисе у больных тяжелой пневмонией. Безусловно требуются дополнительные исследования для оценки практического значения рутинной дифференцированной оценки степени зрелости ретикулоцитов при сепсисе. Однако, с учетом широкой доступности гемоанализаторов, данный подход может быть оправдан для выявления пациентов высокого риска летального исхода.

Выводы

С целью выделения групп высокого риска летального исхода у госпитализированных пациентов с пневмонией в первые 48 часов от момента диагностики сепсиса помимо оценки органной дисфункции по шкале SOFA следует осуществлять динамический контроль таких биомаркеров, как уровень мочевины, лактата, уровень незрелых гранулоцитов и ретикулоцитов.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Родионова Ю.О. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6819-6968>): разработка концепции, сбор данных и обработка материала, написание текста рукописи, взаимодействие с редакцией в процессе подготовки рукописи к печати

Старовойтова Е.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4281-1157>): научное руководство, написание текста рукописи, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания

Федосенко С.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6655-3300>): научное руководство, разработка концепции, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания

Нестерович С.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2098-2964>): научное руководство, разработка концепции, организационно — административная деятельность

Иванова А.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-7948-1665>): статистический анализ научной работы, редактирование

Аржаник М.Б. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4844-9803>): статистический анализ научной работы, редактирование

Семенова О.Л. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6866-5020>): статистический анализ научной работы, редактирование

Зима А.П. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9034-7264>): научное руководство, разработка концепции, научное редактирование текста статьи

Винокурова Д.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-8349>): сбор данных и обработка материала, анализ научной работы

Денисова О.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1652-9622>): анализ научной работы

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Rodionova Yu.O. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6819-6968>): concept development, data collection and material processing, writing the text of the manuscript, interaction with the editors in the process of preparing the manuscript for publication

Starovoitova E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4281-1157>): scientific supervision, writing the manuscript, critically revising the article for important intellectual content

Fedosenko S.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6655-3300>): scientific supervision, concept development, critical revision of the article for important intellectual content

Nesterovich S.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2098-2964>): scientific leadership, concept development, organizational and administrative activities

Ivanova A.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-7948-1665>): statistical analysis of scientific work, editing

Arzhanik M.B. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4844-9803>): statistical analysis of scientific work, editing

Semenova O.L. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6866-5020>): statistical analysis of scientific work, editing

Zima A.P. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9034-7264>): scientific supervision, concept development, scientific editing of the article text

Vinokurova D.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-8349>): data collection and material processing, analysis of scientific work

Denisova O.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1652-9622>): analysis of scientific work

Список литературы/References:

- Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень от 09.12.2020 г. [Электронный ресурс] URL: 15. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. (дата обращения 02.08.2023). World Health Organization. Newsletter dated 12/09/2020 [Electronic resource] URL: 15. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. (date of the application: 02.08.2023) [In Russian]
- Шаповал И.Н., Никитина С.Ю. Здравоохранение в России 2019. Москва: Федеральная служба государственной статистики. 2019; 171 с.
Shapoval I.N., Nikitina S.Yu. Healthcare in Russia 2019. Moscow: Federal State Statistics Service. 2019; 171 p. [In Russian]
- Малков П.В. Российский статистический ежегодник. Москва: Федеральная служба государственной статистики. 2019; 713 с.
Malkov P.V. Russian statistical yearbook. Moscow: Federal State Statistics Service. 2019; 713 p. [In Russian]
- Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med*. 2015; 373: 415-427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500245>.
- Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., An-nane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- Руднов В.А., Кулабухов В.В. СЕПСИС-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016; 13(4): 4-11. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11>.
Rudnov V.A., Kulabukhov V.V. SEPSIS-3: updated key points, potential issues and next practical steps. *Bulletin of anesthesiology and resuscitation*. 2016; 13(4): 4-11. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11>. [in Russian]

7. Kim WY, Lee YJ, Yeon Lim S, et al. Clinical characteristics and prognosis of pneumonia and sepsis: multicenter study. *Minerva Anesthesiol.* 2013 Dec; 79(12): 1356-65. Epub 2013 Sep 3. PMID: 24002460.
8. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 2014 Jan 1; 5(1): 4-11. doi: 10.4161/viru.27372. Epub 2013 Dec 11. PMID: 24335434; PMCID: PMC3916382.
9. Ren, Y., Zhang, L., Xu, F. et al. Risk factor analysis and nomogram for predicting in-hospital mortality in ICU patients with sepsis and lung infection. *BMC Pulm Med* 22, 17 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01809-8>.
10. Петрова О.В., Шашин С.А., Тарасов Д.Г. Значение незрелых гранулоцитов в диагностике инфекционно-воспалительных процессов у кардиохирургических больных. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2014; 5: 25-29. Petrova O.V., Shashin S.A., Tarasov D.G. The importance of immature granulocytes in the diagnosis of infectious and inflammatory processes in cardiac surgery patients *CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS.* 2014; 5: 25-29. [in Russian]
11. Ünal Y, Tuncal S, Küçük B, et al. An effective and reliable marker in grading the severity of acute cholecystitis: Increased immature granulocyte percentage. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2022 Dec; 28(12): 1716-1722. doi: 10.14744/tjtes.2021.86322. PMID: 36453788; PMCID: PMC10198320.
12. World Health Organization. Global report on the epidemiology and burden of sepsis Current evidence, identifying gaps and future directions. 9 September 2020; 55 p. [Electronic resource]. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/334216/9789240010789-eng.pdf?sequence=1> (date of the application: 09.09.2023).
13. Lopez-Alcalde J, Antequera Martín A, Stallings E, et al. Evaluation of the role of sex as a prognostic factor in critically ill adults with sepsis: systematic review protocol. *BMJ Open.* 2020 May; 10(5): e035927. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-035927. PMID: 32381536; PMCID: PMC7223151.
14. Кочкин А.А., Ядгаров М.Я., Берикашвили Л.Б. и др. Предикторы летального исхода у пациентов с рефрактерным септическим шоком. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2021; 18(3): 30-35. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-30-35. Kochkin A.A., Yadgarov M.Ya., Berikashvili L.B., et al. Predictors of death in patients with refractory septic shock. *Bulletin of anesthesiology and resuscitation.* 2021; 18(3): 30-35. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-30-35. [in Russian]
15. Vélez JW, Aragon DC, Donadi EA, et al. Risk factors for mortality from sepsis in an intensive care unit in Ecuador: A prospective study. *Medicine (Baltimore).* 2022 Mar 18; 101(11): e29096. doi: 10.1097/MD.00000000000029096. PMID: 35356943.
16. Azkárate I, Choperena G, Salas E, et al. Epidemiology and prognostic factors in severe sepsis/septic shock. Evolution over six years. *Med Intensiva.* 2016 Jan-Feb; 40(1): 18-25. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medint.2015.01.006. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25746120.
17. Han D, Zhang L, Zheng S, et al. Prognostic Value of Blood Urea Nitrogen/Creatinine Ratio for Septic Shock: An Analysis of the MIMIC-III Clinical Database. *Biomed Res Int.* 2021 May 22; 2021: 5595042. doi: 10.1155/2021/5595042. PMID: 34095304; PMCID: PMC8164535.
18. Karon BS, Tolan NV, Wockenfus AM, et al. Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients. *Clin Biochem.* 2017 Nov; 50(16-17): 956-958. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.05.014. Epub 2017 May 25. PMID: 28552399.
19. Tóth J, Debreceni IB, Berhész M, et al. Red blood cell and platelet parameters are sepsis predictors in an Escherichia coli induced lethal porcine model. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017; 66(3): 249-259. doi: 10.3233/CH-170271. PMID: 28482628.
20. Buoro S, Manenti B, Seghezzi M, et al. Innovative haematological parameters for early diagnosis of sepsis in adult patients admitted in intensive care unit. *J Clin Pathol.* 2018 Apr; 71(4): 330-335. doi: 10.1136/jclinpath-2017-204643. Epub 2017 Aug 20. PMID: 28824010.
21. Türkmen D, Özsoylu S, Akyıldız BN. Comparison of the value of immature reticulocyte and immature platelet in the diagnosis of sepsis. *Pediatr Int.* 2022 Jan; 64(1): e14882. doi: 10.1111/ped.14882. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34407299.



Уважаемые коллеги!

Сообщаем Вам, что теперь
у нас есть телеграм-канал:

<https://t.me/medarhive>,

в котором публикуются новости о деятельности
журнала, в том числе о проводимых им в рамках
расширения образовательной деятельности
мероприятиях, а также медицинские новости,
анонсы интересных мероприятий и другое.

Подписывайтесь на наш канал!