Колесников А.Н., Поляхова Ю.Н.
Кафедра анестезиологии, реаниматологии и неонатологии, Отделение интенсивной терапии для детей с инфекционной патологией ЦГКБ№1 г.Донецка, г. Донецк, ДНР

ОЦЕНКА ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОГРАММЫ И ЛИКВОРА ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Резюме. В данной работе были сравнены и описаны показатели клинических анализов и лейкоцитарные индексы, которые выявляют достоверные статистические различия между тремя группами: бактериальные менингоэнцефалиты, вирусные менингоэнцефалиты + токсическая энцефалопатия и поражение центральной нервной системы при новой коронавирусной инфекции + мультисистемный воспалительный синдром. Учитывалась своевременность поступления в ОИТ оценена с целью выявления закономерностей течения патологического процесса и динамики показателей клинических анализов и лейкоцитарных индексов. Наряду с рутинными данными клинических анализов, таких как палочкоядерные нейтрофилы, сегментоядерные нейтрофилы, СОЭ, протромбиновый индекс, МНО, фибриноген, показатели ликвора, как достаточно информативные, зарекомендовали себя интегральные лейкоцитарные соотношения. Повышение индекса Гаркави характерно на момент поступления для бактериальных поражений ЦНС, а в остальных группах адаптационные реакции организма возникает гораздо позже. ЯИЭ отражает степень эндотоксикоза и в зависимости от значения косвенно определяет тяжесть состояния пациента. Так, например, в группе бактериальных зачастую данный показатель указывал на выраженный эндотоксикоз, в то время как пациенты в остальных группах определялись как средней тяжести. Чувствительным является показатель интоксикации, который свидетельствует о выходе эндотоксикоза из межклеточного пространства на уровень периферической крови. Индекс иммунореактивности в средних значениях не превышал нормы ни в одной из групп, однако, даже в диапазоне нормы падение данного индекса от верхней границы к нижней означает недостаток блокаторов воспаления и неблагоприятную динамику иммунных реакций, например, как указано в группе ковид.
Комплексная оценка гематологических индексов более информативна, чем просто изучение гемограммы. На данном этапе она позволяет оценить развитие и тяжесть воспалительного процесса, эндогенной интоксикации и состояние клеточного звена иммунитета.
Ключевые слова: менингит, энцефалит, коронавирусная инфекция, лейкоцитарные индексы.

Kolesnikov A.N.,Polyakhova Yu.N.
Department of Anesthesiology, Reanimatology and Neonatology, Department of Intensive Care for Children with Infectious Pathology, Central City Clinical Hospital No. 1, Donetsk, Donetsk, DPR

ASSESSMENT OF LEUKOCYTE INDICES, HEMOGRAM AND CEREBROSPINAL FLUID INDICES IN INFECTIOUS LESIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF VARIOUS ETIOLOGY IN CHILDREN

Summary. In this work, the indicators of clinical analyzes and leukocyte indices were compared and described, which reveal significant statistical differences between three groups: bacterial meningoencephalitis, viral meningoencephalitis + toxic encephalopathy and central nervous system damage in new coronavirus infection + multisystem inflammatory syndrome. The timeliness of admission to the ICU was taken into account; it was evaluated in order to identify the patterns of the pathological process and the dynamics of indicators of clinical analyzes

and leukocyte indices. Along with routine clinical data such as stab neutrophils, segmented neutrophils, ESR, prothrombin index, INR, fibrinogen, cerebrospinal fluid indices, integral leukocyte ratios have proved to be quite informative. An increase in the Harkavi index is characteristic at the time of admission for bacterial lesions of the central nervous system, and in other groups, the adaptive reactions of the body occur much later. NIE reflects the degree of endotoxicosis and, depending on the value, indirectly determines the severity of the patient's condition. For example, in the bacterial group, this indicator often indicated severe endotoxicosis, while patients in the other groups were defined as moderate. A sensitive indicator is intoxication, which indicates the release of endotoxicosis from the intercellular space to the level of peripheral blood. The immunoreactivity index in mean values did not exceed the norm in any of the groups, however, even in the normal range, a drop in this index from the upper limit to the lower one means a lack of inflammation blockers and unfavorable dynamics of immune reactions, for example, as indicated in the COVID-19 group.

A comprehensive assessment of hematological indices is more informative than simply studying the hemogram. At this stage, it allows you to assess the development and severity of the inflammatory process, endogenous intoxication and the state of the cellular link of immunity.

Key words: meningitis, encephalitis, coronavirus infection, leukocyte indices.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Острым инфекционным поражениям центральной нервной системы (ЦНС) у детей отводится около 40% в структуре общей патологии нервной системы и 3-5 % в общей когорте инфекционной патологии детского возраста. Данная тема нуждается в обсуждении так как заболевания имеют тяжелое течение и характеризуются высокой частотой инвалидизации. Учитывая, что за последние два десятилетия по данному вопросу не было представлено принципиально новых сведений и работ, есть необходимость проводить исследования в области нейроинфекций. Актуальной работу делает анализ и дифференциальная диагностика поражений ЦНС в результате инфицирования не только уже знакомыми возбудителями (вирус простого герпеса, менингококк, пневмококк и др.), но и выявление особенностей поражения головного мозга при новой коронавирусной инфекции.

ЦЕЛЬ

Выявить закономерности изменения показателей лейкоцитарных индексов в различных модификациях, гемограммы и ликвора на момент госпитализации у детей с поражением ЦНС различной этиологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдение и анализ клинических случаев проходил на базе отделения интенсивной терапии (ОИТ) для детей с инфекционной патологией. Выборка сформирована из пациентов, поступивших в ОИТ в период с 2016 по 2021 год. Общее число клинических наблюдений, включенных в исследование, составляет 139. В исследовании приняли участие дети от 1 месяца до 17 лет. Законными представителями пациентов подписано согласие на участие в исследовании. Клинические случаи разделены на 3 группы: первая - бактериальные менингоэнцефалиты (далее бактериальные) – 45 пациентов, вторая - вирусные энцефалиты и токсическая энцефалопатия (далее вирусные) – 53 пациента, третья - поражения центральной нервной системы при коронавирусной инфекции и мультисистемный воспалительный синдром, обусловленный COVID-19 (далее коронавирусная инфекция) – 40 пациентов. Диагноз бактериального поражения ЦНС подтверждался выделением культуры возбудителя в результате бактериологического посева ликвора, специфической картиной клинического анализа ликвора, определением иммуноглобулинов М (Ig M) к возбудителю из ликвора в случае листериозного менингита. Диагноз вирусного энцефалита или менингоэнцефалита зачастую устанавливался опираясь на клинические данные и показатели ликвора. Диагноз COVID-19 подтверждался обнаружением антигена возбудителя методом ПЦР в мазке из носоглотки, либо наличием в крови IgM,

IgG к SARS-Cov-2.

В исследование включены некоторые данные клинического анализа крови показателей коагулограммы, клинического анализа ликвора. Для каждой из групп представлены следующие лейкоцитарные индексы: индекс Гаркави, ядерный индекс эндотоксикоза, индекс иммунореактивности, показатель интоксикации. Рутинно при поступлении были взяты бактериологические посевы из зева и кал на кишечную группу. По показаниям проводилась спиральная компьютерная томография головного мозга.

Статистическая обработка данных включала использование U - критерия Манна Уитни (критический уровень статистической значимости p > 0,05), такие параметры описательной статистики как: медиана, значения минимум – максимум, среднее арифметическое, стандартное отклонение, доверительный интервал, коэффициент вариации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На данном этапе работы были сравнены и описаны в таблице 1 те показатели клинических анализов и лейкоцитарные индексы, которые выявляют достоверные статистические различия между тремя группами.

Своевременность поступления в ОИТ оценена с целью выявления закономерностей течения патологического процесса и динамики показателей клинических анализов и лейкоцитарных индексов. Своевременной считается госпитализация до 72 часов от начала заболевания, несвоевременной – свыше 72 часов. В группе бактериальные среднее значение поступление в ОИТ от начала заболевания в сутках составило 3,1 (ДИ 2,4 – 3,8), Me=3,0 (1,0 – 9,0). При вирусных поражениях ЦНС и при коронавирусной инфекции с вовлечением ЦНС, среднее значение в днях – 4,3 (ДИ 3,1 – 5,5), 4,9 (ДИ 3,4 – 6,5) соответственно. В большинстве случаев несвоевременность госпитализации в группах вирусных и ковид обусловлена предварительным лечением, которые дети получали на участке.

Показатели палочкоядерных нейтрофилов при поступлении были значительно повышены в сравнении с нормой у всех групп. Наиболее выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево обнаружен в группе бактериальных, где среднее значение показателя составило 27,1 (ДИ 22,1 – 31,0), Me=24,0 (1,0 – 71,0). В группе вирусных среднее значение - 12,5 (ДИ 9,5 – 15,6) Me=8,0 (1,0 – 58,0); в группе ковид 17,9 (ДИ 13,2 – 22,5) Me=13,5 (1,0-60,0). При этом сравнивая группы между собой очевидны различия у бактериальных и вирусных (p=0,00000), а также бактериальных и ковид (p = 0,004). Отличий в группах между ковид и вирусными обнаружено не было (p>0,05). На 14е сутки средние значения показателя во всех трех группах определялись в пределах нормальных значений. В отношении сегментоядерных нейтрофилов, статистическая картина синхронна с предыдущим показателем. Так же были обнаружены отличия между группой бактериальных и вирусных (p=0,00008) и между группой бактериальных и ковид (p=0,0001). При этом средние значения показателя в группах было в пределах возрастной нормы (40-60%): в группе бактериальных 43,3 (ДИ 37,5 – 49,0), в группе вирусных - 58,7 (ДИ 54,1 – 63,3), в группе ковид 59,8 (ДИ 53,8-65,7).

Скорость оседания эритроцитов была значительно ускорена по сравнению с нормой во всех исследуемых группах. Статистически значимые различия имелись при сопоставлении бактериальных и вирусных (p=0,000004) и бактериальных и ковид (p=0,004). В группе бактериальных отмечалось наибольшее ускорение СОЭ к моменту поступления ср.= 32,7 (ДИ 26,2 – 39,2) Me=26,5 (2,0 – 75,0). В группе ковид ср.=21,2 (ДИ 15,1 – 27,2), Me=12,0 (2,0 – 65,0). Стоит отметить, что наибольшие отклонения о нормы данного показателя имели пациенты с госпитализацией в ОИТ позднее 72 часов. Группа вирусных поражений ЦНС имела не слишком высокие значения в сравнении с остальными: ср.=14,8 (ДИ 10,9 – 18,6), Me= 9,5 (2,0 – 52,0), также в этой группе не определено связей со своевременностью госпитализации.

Индекс Гаркави (N 0,3 – 0,5) был в два

раза повышен у группы бактериальные, где среднее значение составило 0,9 (ДИ 0,4 – 1,3), Me=0,4 (0,1 – 8,6). У 15 пациентов, поступивших в ОИТ позднее 3 суток, отмечалось увеличение индекса в 6 и более раз. В группах ковид и вирусные индекс Гаркави не выходил за пределы нормы и средние значения составили 0,4 (ДИ 0,2 – 0,6) и 0,5 (ДИ 0,4 – 0,6) соответственно. При определении статистической значимости выявлена достоверная разница, сравнивая бактериальные и ковид (p=0,004), а также вирусные и ковид (p = 0,01). Повышение индекса Гаркави указывает на активную реакцию клеточного иммунитета, стоит отметить, что данный индекс повышался к 14 дню во всех сравниваемых группах.

Ядерный индекс эндотоксикоза в норме 0,05 – 0,1; состояние средней степени тяжести 0, 3 – 1,0; <1,0 указывает на тяжелое состояние. В группе бактериальных

Табл. 1

Показатели гемограммы, лейкоцитарные индексы и показатели клинического анализа ликвора, которые определяют значимые различия между группами в 1е сутки с момента госпитализации

	Бактериальные менингоэнцефалиты	Вирусные энцефалиты + токсическая энцефалопатия	Поражение ЦНС при коронавирусной инфекции
Своевременное поступление в ОИТ	n=28 (62,2%)	n=31 (58,5%)	n=21 (52,5%)
Несвоевременное поступление в ОИТ	n=17 (37,8%)	n=22 (41,5%)	n=19 (47,5%)
Палочкоядерные нейтрофилы	27,1 (16,4) Me=24,0 (1,0 – 71,0)	12,5 (11,0) Me=8,0 (1,0 – 58,0)	17,9 (14,6) Me=13,5 (1,0 – 60,0)
Значимость различий палочкоядерных нейтроф.	p=0,00000		
	p=0,004	p>0,05	
Сегментоядерные нейтрофилы	43,3 (19,2) Me=41,0 (10,0 – 73,0)	58,7 (16,7) Me=62,0 (20,0 – 84,0)	59,8 (18,7) Me=64,0 (19,0 – 89,0)
Значимость различий сегметоядерных нейтроф.	p=0,00008		
	p=0,0001	p>0,05	
СОЭ	32,7 (20,9) Me=26,5 (2,0 – 75,0)	14,8 (13,9) Me=9,5 (2,0 – 52,0)	21,2 (18,9) Me=12,0 (2,0 – 65,0)
Значимость различий СОЭ	p=0,000004		
	p=0,004	p>0,05	
Индекс Гаркави	0,9 (1,5) Me=0,4 (0,1 – 8,6)	0,5 (0,5) Me=0,3 (0,0 – 2,4)	0,4 (0,6) Me=0,2 (0,0 – 3,2)
Значимость различий индекса Гаркави	p>0,05		
	p=0,004	p=0,01	
Ядерный индекс эндотоксикоза	1,1 (1,0) Me=0,7 (0,1 – 4,3)	0,4 (0,5) Me=0,3 (0,1 – 2,8)	0,5 (0,6) Me=0,3 (0,0 – 3,0)
Значимость различий ЯИЭ	p=0,00000		
	p=0,0003	p>0,05	
Показатель интоксикации	5,6 (7,7) Me=2,3 (0,0 – 33,3)	1,9 (4,6) Me=0,3 (0,0 – 30,9)	4,9 (11,3) Me=1,2 (0,0 – 66,5)
Значимость различий ПИ	p=0,0007		
	p>0,05	p=0,007	
Индекс иммунореакивности	8,3 (8,2) Me=5,0 (0,0 – 41,0)	6,4 (5,5) Me=4,3 (0,5 – 29,0)	4,7 (3,4) Me=3,7 (0,4 – 12,5)
Значимость различий ИИР	p>0,05		
	p=0,03	p>0,05	

Протромбиновый индекс	73,8 (16,2) Me=77,0 (45,0 – 102,0)	85,6 (9,9) Me=84,5 (65,0 – 103,0)	83,6 (8,9) Me=83,5 (62,0 – 99,0)
Значимость различий ПТИ	p=0,02		
	p=0,04	p>0,05	
МНО	1,6 (0,6) Me=1,4 (1,0 – 3,3)	1,2 (0,2) Me=1,2 (1,0 – 1,7)	1,2 (0,2) Me=1,2 (1,0 – 1,8)
Значимость различий МНО	p=0,01		
	p=0,01	p>0,05	
Фибриноген	4,9 (2,4) Me=4,8 (2,1 – 14,7)	3,7 (1,4) Me=3,2 (1,8 – 8,1)	4,1 (1,4) Me=3,7 (2,2 – 8,2)
Значимость различий фибриногена	p=0,03		p>0,05
	p>0,05	p>0,05	
Белок ликвора	1856,2 (2257,1) Me=1424,0 (148,0 – 14590,0)	500,2 (360,9) Me=387,0 (8,0 – 1511,0)	451,6 (356,8) Me=362,0 (120,0 – 1080,0)
Значимость различий белка ликвора	p=0,00000		
	p=0,0002	p>0,05	
Цитоз ликвора	5446,0 (6781,1) Me=1858,5 (1,0 – 28928,0)	111,0 (281,4) Me=29,0 (1,0 – 1765,0)	48,6 (104,1) Me=4,0 (1,0 – 299,0)
Значимость различий цитоза ликвора	p=0,00000		
	p=0,00001	p>0,05	
Лейкоциты ликвора	50,8 (30,2) Me=50,0 (1,0 – 100,0)	9,9 (17,6) Me=3,0 (1,0 – 90,0)	4,1 (6,6) Me=1,0 (1,0 – 20,0)
Значимость различий лейкоцитов ликвора	p=0,00000		
	p=0,00006	p>0,05	

индекс дал наибольшее отклонение от нормы: среднее значение 1,1 (ДИ 0,8 – 1,4), Me=0,7 (0,1 – 4,3). В группах вирусные и ковид индекс характеризовал течение процесса как средней тяжести: среднее значение в группе вирусных 0,4 (ДИ 0,3 – 0,5), Me=0,3 (0,1 – 2,8); в группе ковид - 0,5 (ДИ 0,3 – 0,7), Me=0,3 (0,0 – 3,0). У детей, госпитализированных позднее 3х суток, показатель всегда был <1,0. Между группами различия выявлены при сравнении бактериальных и вирусных (p=0,00000), а также бактериальных и ковид (p=0,0003).

Показатель интоксикации (N 0,62±0,09) был значительно выше нормы в группе бактериальных, где среднее значение - 5,6 (ДИ 3,3 – 7,9), Me=2,3 (0,0 – 33,3) и в группе ковид, где среднее составило 4,9 (ДИ 1,3 – 8,5), Me=1,2 (0,0 – 66,5). В группе вирусных Me=0,3, среднее значение 1,9 (0,6 – 3,1). Показатель дал различия, проведя сравнения группы бактериальные и вирусные (p=0,0007); групп вирусные и ковид (p=0,007).

Индекс иммунореактивности (N 4,05 – 18,14) обладал достоверной статистической значимостью лишь для сравнения группы бактериальные с группой ковид (p=0,03). Медиана ни в одной из групп не превышала нормальные значения. В отдельных случаях в группах бактериальных и вирусных максимальные значения показателя достигали 41,0 и 29,0 соответственно. В группе ковид не было обнаружено повышения ИИР.

Показатели протромбинового индекса, в средних значениях, не выходили за пределы нормы ни в одной из групп. В некоторых случаях в группе бактериальных минимальные значения составили 45,0%, в группах вирусные и ковид до 62% и 65% соответственно. Снижение ПТИ всегда наблюдалось у детей, поступавших в ОИТ несвоевременно и состояние которых оценивалось как более тяжелое.

Международное нормализованное отношение также в своих средних значениях соответствовало норме. При этом, лишь в группе бактериальных отмечалась значительное повышение до 3,3.

Уровень фибриногена при поступлении был повышен в средних значениях лишь

у группы бактериальные и составлял 4,9 (ДИ 4,1 – 5,7), Me=4,8 (2,1 – 14,7). Средние значения показателя в группах вирусные и ковид составляли 3,7 (ДИ 3,3 – 4,1) и 4,1 (ДИ 3,6 – 4,6) соответственно. Достоверные различия были выявлены в случаях сравнения бактериальных и вирусных (p=0,03). До лабораторно подтвержденного диагноза COVID-19, он может предполагаться по уровню белков острой фазы, фибриноген один из них. У детей с мультисистемным воспалительным синдромом, а также у детей поступивших несвоевременно фибриноген всегда был на уровне 5,0 - 8,2.

При сравнении показателей ликвора, очевидным является факт, что бактериальные поражения ЦНС имеют характерную картину с клеточно-белковой диссоциацией, с высоким уровнем лейкоцитов и преобладанием нейтрофилов. По каждому из показателей была обнаружена достоверная статистическая значимость при сравнении групп (p<0,05). Если сравнивать группу вирусных с группой ковид, то статистически значимых различий не обнаружено. Белок ликвора в обеих группах в средних значениях не был выше нормы. Уровень цитоза заметно отличался: средние значения вирусных составили 111,0 (ДИ 30,2 – 191,8), а максимальное значение достигало 1765,0, тогда как в группе ковид среднее - 48,6, Me=4,0 (1,0 – 299,0). Таким образом, при вирусных менингоэнцефалитах отмечается белково-клеточная диссоциация, а при поражении ЦНС коронавирусной инфекцией картина ликвора больше напоминает на менингизм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе выборочно представлены показатели, которые наиболее ярко описывают достоверные различия между тремя исследуемыми группами. Наряду с рутинными данными клинических анализов, как достаточно информативные, зарекомендовали себя интегральные лейкоцитарные соотношения.

Повышение индекса Гаркави характерно на момент поступления для бактериальных поражений ЦНС, а в остальных группах адаптационные реакции организма возникает гораздо позже. ЯИЭ отражает степень эндотоксикоза и, в зависимости от значения, косвенно определяет тяжесть состояния пациента. Так, например, в группе бактериальных зачастую данный показатель указывал на выраженный эндотоксикоз, в то время как пациенты в остальных группах определялись как средней тяжести. Чувствительным является показатель интоксикации, который свидетельствует о выходе эндотоксикоза из межклеточного пространства на уровень периферической крови. Индекс иммунореактивности в средних значениях не превышал нормы ни в одной из групп, однако, даже в диапазоне нормы падение данного индекса от верхней границы к нижней означает недостаток блокаторов воспаления и неблагоприятную динамику иммунных реакций, например, как указано в группе ковид.

Таким образом, комплексная оценка гематологических индексов более информативна, чем просто изучение гемограммы. На данном этапе она позволяет оценить развитие и тяжесть воспалительного процесса, эндогенной интоксикации и состояние клеточного звена иммунитета. Так как в настоящий момент работа над исследованием продолжается, в будущем есть возможность при оценке совокупности показателей в динамике с их помощью определять эффективность проводимой терапии и вовремя ее корректировать, таким образом увеличивая количество благоприятных исходов.

Сведения об авторах
Колесников А.Н. – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неонаологии, проректор по международным связям и инновационной деятельности, врач анестезиолог высшей категории. +380713134370.
akolesnikov1972@gmail.com
Ю.Н.Поляхова – врач анестезиолог детский отделения интенсивной терапии для детей с инфекционной патологией ЦГКБ№1 г.Донецка . +380714993724.
May.Jl@mail.ru