



ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПРИ СЕПСИСЕ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Людмила Алексеевна Наумова^{1✉}, Мудринат Батырсолтанович Яллыев²,
Валерия Артуровна Басараб³, Надежда Вячеславовна Петрова⁴, Елена Евгеньевна Зинина⁵,
Марина Александровна Колодяжная⁶, Наталья Борисовна Попова⁷

^{1,2,3,4}Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

^{5,6,7}Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

¹naumovala@yandex.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1145-3710>

²mudrinat@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-0518-1213>

³basarab_va@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-1310-3548>

⁴petrova.p7@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-7833-4779>

⁵Elena-zinina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3981-8024>

⁶marinkadoc@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-0979-8690>

⁷popovanb@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-2208-3615>

Аннотация. Цель – анализ динамики, диагностической и прогностической значимости С-реактивного белка (СРБ) при сепсисе у онкогематологических больных. Проведен сравнительный анализ уровня СРБ у 30 больных с лимфопролиферативными заболеваниями в двух дизайнах: при первом – пациенты, получавшие цитостатическую терапию с осложнением и без осложнения сепсисом, составили соответственно 1 и 3-ю группы; пациенты с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток после курса цитостатической терапии также с осложнением и без осложнения сепсисом – соответственно 2 и 4-ю группы, при втором дизайне все пациенты с осложнением сепсисом вошли в первую (n = 15), без осложнения – во вторую группу (n = 15). При статистическом анализе сравнение количественных показателей в зависимости от типа распределения проводилось с помощью U-критерия Манна – Уитни или t-критерия Стьюдента (при p < 0,05), при оценке диагностической значимости СРБ при прогнозировании определенного исхода использовался метод анализа ROC-кривых (AUC). Выявлены статистически значимые различия: в уровне СРБ в обеих группах с сепсисом при сопоставлении с соответствующими группами сравнения без сепсиса (p₁₋₃ < 0,001, p₂₋₄ < 0,001); в уровне СРБ в зависимости от исхода (выздоровление/летальный исход) при обоих дизайнах исследования (p < 0,05); в динамике СРБ при сравнении групп с сепсисом между собой. При оценке диагностической значимости СРБ AUC = 0,862 ± 0,029 с 95 % ДИ: 0,806–0,918, чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели соответственно – 85,7 и 69,7 %; при прогнозировании 10-дневной летальности AUC = 0,756 ± 0,069 с 95 % ДИ: 0,621–0,892, Se и Sp модели соответственно – 57,9 и 89,2 %, в обоих случаях модель статистически значима (p < 0,001). Как доступный маркер СРБ имеет хорошую диагностическую значимость в комплексной диагностике сепсиса, в частности у онкогематологических больных.

Ключевые слова: сепсис, онкогематология, С-реактивный белок, динамика, чувствительность, специфичность

Шифр специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Для цитирования: Наумова Л. А., Яллыев М. Б., Басараб В. А., Петрова Н. В., Зинина Е. Е., Колодяжная М. А., Попова Н. Б. Диагностический потенциал С-реактивного белка при сепсисе у онкогематологических больных // Вестник СурГУ. Медицина. 2024. Т. 17, № 2. С. 73–81. DOI 10.35266/2949-3447-2024-2-10.

Original article

DIAGNOSTIC POTENTIAL OF C-REACTIVE PROTEIN IN SEPSIS IN ONCOHEMATOLOGICAL PATIENTS

Lyudmila A. Naumova^{1✉}, Mudrinat B. Yallyev², Valeriya A. Basarab³, Nadezhda V. Petrova⁴,
Elena E. Zinina⁵, Marina A. Kolodyazhnaya⁶, Natalya B. Popova⁷

^{1,2,3,4}Surgut State University, Surgut, Russia

^{5,6,7}Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia

¹naumovala@yandex.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1145-3710>

²mudrinat@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-0518-1213>³basarab_va@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-1310-3548>⁴petrova.p7@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-7833-4779>⁵Elena-zinina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3981-8024>⁶marinkadoc@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-0979-8690>⁷popovanb@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-2208-3615>

Abstract. The study aims to analyze the dynamics, diagnostic, and prognostic significance of C-reactive protein (CRP) in sepsis in oncohematological patients. The CRP levels were compared in 30 patients with lymphoproliferative diseases using two designs. The first design included patients who received cytostatic therapy (groups 1 and 3 with and without complications, respectively), as well as patients who received autologous hematopoietic stem cell transplantation after cytostatic therapy (groups 2 and 4 with and without complications, respectively). The second design consisted of two groups of patients: the first with sepsis ($n = 15$) and the second without any complications ($n = 15$). In statistical analysis, the Mann–Whitney U test or Student's t-test (at $p < 0.05$) were used to compare quantitative indicators according to the distribution type, and the ROC curve (AUC) was used to assess the diagnostic significance of CRP in predicting a specific outcome. Statistically significant differences were found in the level of CRP in both groups with sepsis compared to the corresponding groups without sepsis ($p_{1-3} < 0.001$, $p_{2-4} < 0.001$), the level of CRP depending on the outcome (recovery/death) in both study designs ($p < 0.05$), and the dynamics of CRP when comparing groups with sepsis. When assessing the diagnostic significance of CRP, $AUC = 0.862 \pm 0.029$ with 95 % CI: 0.806–0.918, sensitivity (Se) was 85.7 % and specificity (Sp) was 69.7 %. When predicting 10-day mortality, $AUC = 0.756 \pm 0.069$ with 95 % CI: 0.621–0.892, Se was 57.9 % and Sp was 89.2 %, the model was statistically significant ($p < 0.001$) in both cases. As an available marker, CRP has good diagnostic value in the comprehensive sepsis diagnosis, in particular in hematological oncology patients.

Keywords: sepsis, oncohematology, C-reactive protein, dynamics, sensitivity, specificity

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Naumova L. A., Yallyev M. B., Basarab V. A., Petrova N. V., Zinina E. E., Kolodyazhnaya M. A., Popova N. B. Diagnostic potential of C-reactive protein in sepsis in oncohematological patients. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2024;17(2):73–81. DOI 10.35266/2949-3447-2024-2-10.

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис является основной причиной госпитализации в отделение интенсивной терапии и обуславливает высокий риск летального исхода. За последние годы тенденции к снижению смертности, связанной с сепсисом, не наблюдается, хотя во многих исследованиях отмечена потенциальная роль новых биомаркеров для улучшения стратификации риска у пациентов с сепсисом [1].

Сепсис определяется как опасная для жизни органная дисфункция, обусловленная нарушением регуляции ответной реакции организма на инфекцию [2, 3]. Диагноз инфекции у пациентов с подозрением на сепсис нередко трудно установить с достаточной степенью достоверности. Диагностика инфекции по-прежнему опирается на сочетание ее системных проявлений, симптомов органной дисфункции и микробиологической документации [2].

Биомаркеры могут предоставить дополнительную информацию о системных проявлениях инфекции (это так называемые биомаркеры реакции хозяина, к которым в частности относятся С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ)), развитии органной дисфункции (например, биомаркеры повреждения почек) и микробиологической документации (специфичные для патогена биомаркеры). Биомаркеры также делят: на прогностические, или определяющее течение заболевания и его исход независимо от проводимого лечения (стандартной терапии); предсказывающие (predictive factors), или помогающие выделить подгруппу больных с более или

менее значимым ответом на определенное лечебное воздействие; тераностические, одновременно решающие задачу ранней диагностики и оказывающие терапевтическое воздействие. Многие маркеры могут быть одновременно и прогностическими (prognostic), и предсказывающими (predictive). Прогнозирование также относится к способности биомаркера предсказывать возникновение сепсиса до его клинического подозрения (досимптомного) и определять ответ на терапию. При этом более информативна кинетика маркера, чем его количественное значение. Полезный биомаркер для оценки ответа на терапию должен снижаться или возвращаться к исходному уровню при успешной терапии и оставаться повышенным или увеличиваться, если сепсис невосприимчив к лечению. Для оценки клинического течения биомаркер должен демонстрировать большую амплитуду колебаний и не проявлять признаков «истощения» или «усталости» при длительных эпизодах сепсиса [4].

В этом аспекте СРБ – доступный клинический маркер, характеризующийся широким спектром патофизиологических эффектов [5]. Открытый в 1930 г., СРБ представляет собой неспецифический белок острой фазы, уровень которого может увеличиваться в 10 000 раз при острой реакции на тяжелую инфекцию или тяжелое повреждение тканей. Активируя цитотоксические каскады, СРБ участвует в процессе удаления микроорганизмов и некротизированной ткани. В повседневной клинической практике уро-

вень СРБ является диагностическим инструментом инфекции, маркером тяжести заболевания (например, у пациентов с кардиогенным шоком повышение СРБ указывает на увеличение краткосрочной смертности), а также позволяет оценивать ответ на проводимую антибактериальную терапию [1, 6].

Средний уровень СРБ у здорового человека составляет около 0,8 мг/мл, но может значительно варьировать в зависимости от возраста, пола, уровня липидов крови, артериального давления, уровня гормонов (в частности эстрогенов), курения, а также отдельных полиморфизмов в гене СРБ, который находится в 1q23.2 на длинном плече хромосомы 1 [6].

Тонкость реагирования уровня СРБ и необходимость учета малейших его отклонений в диагностике инфекционного процесса и развитии воспаления подтверждаются данными о корреляции уровня бактериальных липополисахаридов (ЛПС) и СРБ. Минимальная обнаруживаемая концентрация бактериальных ЛПС в крови больных составляет 100 пг/мл, соответствующее ей пороговое значение СРБ – 10 мкг/мл, то есть разница между концентрациями этих двух маркеров в клиническом анализе составляет более трех порядков, что делает их обнаружение в одном образце очень сложным, но именно одновременное обнаружение нескольких маркеров разного порядка может иметь большое значение для диагностики и классификации сепсиса. В настоящее время уже существуют мультибиомаркерные электрохимические сенсоры, позволяющие в том числе проводить и типирование возбудителя по Граму. Регистрация отклонения уровня СРБ на 0,05 мкг/мл уже имеет клиническое значение [3].

Цель – анализ динамики, диагностической и прогностической значимости С-реактивного белка при сепсисе у онкогематологических больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен сравнительный анализ результатов клинического обследования и наблюдения 30 пациентов (17 мужчин и 13 женщин в возрасте от 49 до 68 лет) с лимфопролиферативными заболеваниями – лимфомами (10) и миеломной болезнью (20), находившихся на лечении в гематологическом отделении и отделении анестезиологии и реанимации БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница» в 2021–2023 гг. Исследование проводилось в двух дизайнах, при первом все наблюдения разделены на четыре группы: первую и третью группы составили пациенты, получавшие курс цитостатической терапии (ЦСТ) с осложнением и без осложнения сепсисом соответственно, вторую и четвертую группы – больные с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) после ЦСТ также с осложнением и без осложнения сепсисом; при втором дизайне все пациенты с осложнением сепсисом вошли в первую ($n = 15$), без осложнения – во вторую группу ($n = 15$). Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту больных. При сопоставимости частоты сопутствующей патологии, в частности заболеваний сердечно-сосудистой системы, группы с сепсисом отличали более выраженные стадии заболевания. Так, только в этих группах были пациенты с хронической сердечной недостаточностью. Также только

у больных этих групп имел место сахарный диабет (по одному случаю в группе).

Практически у всех пациентов имело место существование целого ряда осложнений, сходство которых определялось общностью основного заболевания, проводимой цитостатической и антибактериальной терапии. Вместе с тем, отмечены и некоторые особенности, в частности, нарушений в системе гемостаза в группах с сепсисом и соответствующих им группах сравнения. Так, у пациентов 1-й группы в сравнении с 3-й группой имели место вторичная коагулопатия и тромбоз легочной артерии, выше была частота анемий различного генеза, но у больных с ауто-ТГСК нарушения в системе гемостаза отмечены в обеих группах (в частности, тромбоз легочной артерии имел место в одном случае 4-й группы), что может быть связано с характером химиотерапии (подавление всех ростков костного мозга перед трансплантацией) в этих группах и эффектами самого трансплантата.

Среди пациентов с сепсисом положительные посевы крови получены в 11 (73,33 %) случаях – в трех случаях в первой и восьми случаях во второй группе. В структуре микробной флоры преобладал (7 случаев) *Staphylococcus epidermidis*. Развитие септического шока имело место у троих пациентов первой и одного пациента второй группы, развитие органной дисфункции (включая пациентов с септическим шоком) – у 5 человек первой и троих больных второй группы, среди этих 8 пациентов в 4 случаях (по два в каждой из этих групп) имел место летальный исход.

Всем пациентам в динамике проводились исследования клинических и биохимических анализов крови, а также все необходимые инструментальные исследования (ЭКГ, УЗИ, рентгенологические методы исследования и др.). В настоящем исследовании анализировались значения СРБ у пациентов исследуемых групп при поступлении; в день его первого выража, который в первой группе, по сути, совпадает с днем установления диагноза сепсиса, а во второй был днем проведения ауто-ТГСК; а также уровни СРБ на следующий день и в последующие 3, 5, 7, 9-й дни течения сепсиса в двух первых группах и в эти же дни после первого выража в группах сравнения.

По принципу формирования групп исследование ретроспективное. Критерием включения больных в исследование было наличие у них лимфопролиферативного заболевания (лимфома или миеломная болезнь) и проведения ЦСТ (во всех группах), в том числе с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных 2 и 4-й групп, а также развитием осложнения сепсисом (1 и 2-я группы) или его отсутствием (3 и 4-я группы). Критериями сепсиса в исследовании были положительные результаты бактериологического исследования крови, повышение маркеров системного воспаления (СРБ, прокальцитонин) и маркеров органной дисфункции (увеличение показателя последовательной органной недостаточности (SOFA) от 2 и более баллов) в сочетании с клиническими проявлениями заболевания. Септический шок определялся как стойкая гипотония, сохраняющаяся несмотря на адекватную инфузионную терапию с использованием вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления (САД) ≥ 65 мм рт. ст. и повышение уровня лактата

≥ 2 ммоль/л [1]. Критерием исключения для всех групп было наличие подтвержденной коронавирусной или ВИЧ-инфекции. От всех больных получено добровольное информированное согласие на использование в работе результатов их обследования в клинике, а также разрешение этического комитета БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет» (протокол от 29.03.2023 № 34).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.5 (ООО «Статтех», Россия). После автоматической проверки типа распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка непараметрические количественные показатели описывались с помощью медианы (Me) первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей, параметрические – с помощью средней (M) и стандартной девиации (SD); сравнение двух групп выполнялось соответственно с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни или t-критерия Стьюдента/t-критерия Уэлча. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых (AUC). Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысше-

му значению индекса Юдена (который определяется как максимальная разница между долей истинно положительных результатов и долей ложноположительных результатов – чем больше это различие, тем лучше диагностический алгоритм).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке уровня СРБ в группах с сепсисом и соответствующих им группах сравнения выявлены статистически значимые различия при обоих дизайнах исследования (табл. 1).

Уровень СРБ также статистически значимо отличался у пациентов с летальным исходом в сравнении с выздоровевшими при обоих дизайнах исследования. Так, при первом дизайне внутри первой группы: при выздоровлении значения СРБ – $Me_{\text{вызд}} = 53,45$; $Q_{25} = 23,23$; $Q_{75} = 85,65$; при летальных исходах – $Me_{\text{лет}} = 112,80$; $Q_{25} = 86,45$; $Q_{75} = 187,50$, $p = 0,005$; внутри второй группы: при выздоровлении – $Me_{\text{вызд}} = 56,40$; $Q_{25} = 23,85$; $Q_{75} = 96,00$; в случаях с летальным исходом – $Me_{\text{лет}} = 214,05$; $Q_{25} = 42,03$; $Q_{75} = 350,45$, $p_2 = 0,028$. При втором дизайне медианные значения СРБ в первой группе (сепсис+) составили – $Me_{\text{вызд}} = 56,00$; $Q_{25} = 23,50$; $Q_{75} = 95,60$ и $Me_{\text{лет}} = 122,00$; $Q_{25}^{\text{вызд}} = 81,50$; $Q_{75} = 277,50$, $p < 0,001$.

Таблица 1

Сравнительная характеристика уровня С-реактивного белка при наличии и отсутствии осложнения сепсисом, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Дизайн 1					
Маркер	1-я группа (ЦСТ, сепсис+) n = 5	2-я группа (ЦСТ + ауто-ТГСК, сепсис+) n = 10	3-я группа (ЦСТ, сепсис-) n = 3	4-я группа (ЦСТ + ауто-ТГСК, сепсис-) n = 12	p
СРБ	77,70 (28,1–107,8)	65,10 (23,85–101,80)	8,1 (3,93; 27,02)	9,3 (2,55; 23,95)	$p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-4} < 0,001$
Дизайн 2					
	1-я группа (сепсис+) n = 15		2-я группа (сепсис-) n = 15		
СРБ	71,70 (23,93–104,20)		8,80 (2,80; 24,00)		$p < 0,001$

Примечание: составлено авторами.

Таким образом, уровень СРБ при сепсисе статистически значимо выше, чем у пациентов без сепсиса.

При сравнении групп с сепсисом между собой медианный уровень СРБ не различался ($p = 0,660$). Вместе с тем, в обеих группах с сепсисом (первый дизайн исследования) динамика уровня СРБ разная (табл. 2), что теоретически определяется очень мно-

гими факторами (пол, характер сопутствующей патологии и целым рядом других) и подтверждает предположение о том, что клинический фенотип болезни и ее исход зависят прежде всего от особенностей реагирования макроорганизма и, вероятно, особенностей возбудителя, в частности его факторов вирулентности [7].

Таблица 2

Динамика значений СРБ в группах с сепсисом по анализируемым дням, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Дни наблюдения	1-я группа (ЦСТ, сепсис+) n = 5	2-я группа (ЦСТ+ауто-ТГСК, сепсис+) n = 10	p
При поступлении	27,90 (25,60–38,80)	2,10 (1,85–2,98)	0,002
Первый вираж уровня СРБ	$M \pm SD = 85,80 \pm 15,97$ 95 % ДИ = 65,97–105,63	$M \pm SD = 15,07 \pm 8,41$ 95 % ДИ = 9,05–21,09	$< 0,001^*$
Второй день течения сепсиса	160,74 $\pm$ 86,47 95 % ДИ = 53,37–268,11	85,16 $\pm$ 67,94 95 % ДИ = 32,93–137,38	0,094*
Третий день течения сепсиса	102,40 (85,00–107,80)	82,15 (55,70–108,30)	0,540
Пятый день течения сепсиса	38,75 (20,80–60,22)	87,35 (65,22–96,20)	0,034

Дни наблюдения	1-я группа (ЦСТ, сепсис+) n = 5	2-я группа (ЦСТ+ауто-ТГСК, сепсис+) n = 10	P
Седьмой день течения сепсиса	M ± SD = 21,10 ± 8,32 95 % ДИ = 0,43–41,77	M ± SD = 98,28 ± 73,47 95 % ДИ = 45,72–150,84	0,009*
Девятый день течения сепсиса	14,40 (13,70–29,75)	61,20 (21,80–152,93)	0,310

Примечание: * – используемый метод: t-критерий Стьюдента, # – используемый метод: t-критерий Уэлча. Составлено авторами.

При госпитализации в гематологическое отделение (табл. 2) у всех больных 1-й группы (у которых в последующем развивается сепсис) уровень СРБ уже был значительно повышен (от 8,4 до 77,7 мкг/мл). Столь высокие значения СРБ свидетельствуют о высокой активности воспалительного процесса (синтез СРБ инициируется нарастанием концентрации в крови преимущественно IL-6, IL-1, фактора некроза опухоли-альфа) [8], обусловленной, вероятно, как характером сопутствующей патологии (заболевания сердечно-сосудистого континуума), ассоциирующейся с субклинически текущим хроническим воспалением, маркером которого как раз и может быть повышение уровня СРБ [9], так и широким спектром осложнений основного заболевания и проводимой терапии. Первый вираж СРБ (в 2–9 раз) у пациентов 1-й группы происходит в интервале с третьего по десятый день госпитализации, совпадает с повышением температуры, отрицательной динамикой в клинической картине и ассоциируется с резким повышением целого ряда биомаркеров (АСТ, АЛТ, ЛДГ, креатинин, мочевины), отражающих нарастание активности воспаления, клеточных повреждений и проявлений органной дисфункции (симптомы органной дисфункции у всех больных 1-й группы, в двух случаях – септический шок). Повышение уровня СРБ ассоциируется с повышением у этих же больных уровня ПКТ, который только в одном случае остается в пределах нормы. В этот период у больных осуществляется забор крови для бактериологического исследования (в трех случаях получен положительный результат) и выставляется диагноз сепсиса. При последующих двух определениях уровня СРБ, вероятно, в ответ на назначенную/измененную антибактериальную терапию у троих пациентов отмечается снижение уровня СРБ (в 3–6 раз), в случаях с последующим с летальным исходом снижения практически не наблюдается (снижение в 1,2 и 1,3 раза).

При госпитализации у больных 2-й группы повышение уровня СРБ имело место только в двух случаях (до 6,2; 7,5 мкг/мл) с последующей нормализацией в день проведения ауто-ТГСК и, напротив, у троих – повышение в этот день (7,1; 11,8; 9,7). Различие исходного уровня СРБ у пациентов первой и второй групп (первый дизайн) можно связать с тем, что отсутствие сопутствующего воспаления является одним из требований проведения ауто-ТГСК, отсюда – отбор и подготовка больных к пересадке. В последующем наблюдаются сходные тенденции в динамике уровня СРБ, но во второй группе без столь выраженной тенденции к снижению как в первой. Вместе с тем, летальность в первые десять дней сепсиса в первой группе составляет 40 %, во второй – в 2 раза меньше (20 %).

Наблюдаемая динамика СРБ еще раз показывает, что важна именно индивидуальная оценка измене-

ний уровня маркера в сочетании с клинической картиной заболевания.

Особенности динамики СРБ и течения сепсиса у пациентов второй группы в определенной степени могут объясняться не только исходно нормальным уровнем СРБ, но и в определенной степени могут быть связаны с эффектами ЦСТ (миелосупрессия) и трансплантируемых CD34+ стволовых гемопоэтических клеток. В ряде работ показано, что гемопоэтические стволовые клетки (CD34+), используемые в терапии у пациентов, проходящих лучевую или химиотерапию, обладают выраженным регенераторным потенциалом не только в отношении кроветворной системы. На животных моделях ответа на ишемию показана выраженная терапевтическая эффективность CD34+ стволовых гемопоэтических клеток, связанная с ангиогенезом. В настоящее время проходит этап изучения потенциальной роли CD34+ клеток в лечении как миокардиальной, так и периферической ишемии. Показано, что CD34+ клетки безопасны и хорошо переносятся на моделях острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и стенокардии. В нескольких работах показана потенциальная польза терапии CD34+ клетками также у пациентов с коронарными микрососудистыми заболеваниями [10].

При ремоделировании сердца при различных патологических процессах CD34+ в основном обуславливают рекрутирование мезенхимальных, эндотелиальных клеток и моноцитов/макрофагов [11], то есть могут влиять на различные клеточные линии, что не исключает их позитивного эффекта и у наблюдаемой нами группы онкогематологических больных с сепсисом. В настоящее время установлено, что терапия, в частности мезенхимальными стволовыми клетками (МСК), оказывает благоприятное воздействие на экспериментальные модели сепсиса, МСК регулируют системный воспалительный ответ и иммунологические повреждения, вызванные сепсисом, уменьшают колебания температуры тела, уровни биохимических маркеров и большинства цитокинов в сыворотке крови, значительно уменьшают повреждение органов и снижают уровень смертности, оказывая регуляторное воздействие на про- и противовоспалительные цитокины; хотя пока не понятна оптимальная терапевтическая доза МСК [12–14].

Представленный далее анализ ROC-кривой позволяет оценить чувствительность и специфичность уровня СРБ при прогнозировании осложнения сепсисом и летального исхода при его развитии.

При анализе ROC-кривой: площадь под ROC-кривой (AUC) для прогнозирования осложнения сепсисом по уровню СРБ при сравнении 1 и 2-й группы (второй дизайн) составила $0,862 \pm 0,029$ с 95 % ДИ: 0,806–0,918. Полученная модель была статистически

значимой ($p < 0,001$). Показатель AUC может варьировать от 0 до 1, при этом более высокие значения указывают на лучший результат (рисунок).

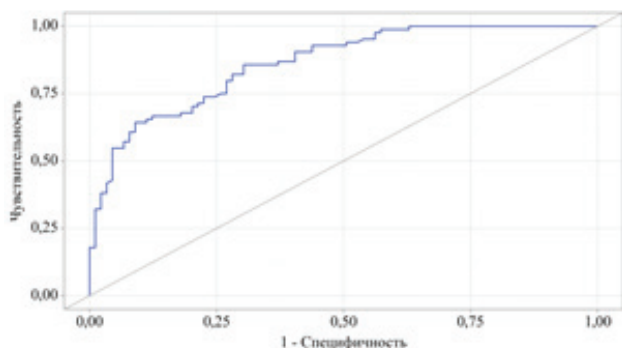
Пороговое значение СРБ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена (представляющего собой разницу между долей истинно положительных и долей ложноположительных результатов – чем больше это различие, тем лучше работает диагностический алгоритм), составило 18,30 мг/л, сепсис прогнозируется при значении СРБ выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 85,7 и 69,7 % соответственно, при уровне СРБ 24,00 мг/л специфичность увеличивается до 74,7 % (чувствительность – 74,6 %).

Интересно, что при прогнозировании осложнения сепсисом в первом дизайне при сравнении первой и третьей, а также второй и четвертой группы получены сходные результаты (рисунок): в первом случае площадь AUC = $0,849 \pm 0,061$ с 95 % ДИ: 0,729–0,968, во втором – AUC = $0,859 \pm 0,034$ с 95 % ДИ: 0,792–0,926, в обоих случаях полученные модели статистически значимы ($p < 0,001$). При сравнении первой и третьей группы сепсис прогнозируется при значении СРБ равном и выше 23,20 мг/л, чувствительность и специфичность модели – 84,0 и 71,4 % соответственно, при сравнении второй и четвертой группы сепсис прогнозируется при значении СРБ равном и выше 18,300 мг/л, чувствительность и специфичность модели – 86,4 и 69,3 % соответственно (рисунок). Оценка чувствительности и специфичности СРБ как маркера бактериальной инфекции, по данным

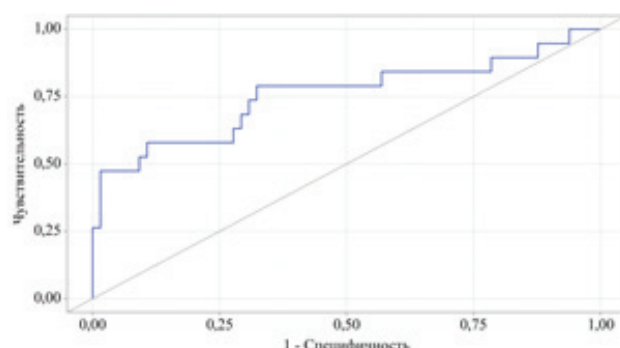
других авторов, колеблется соответственно в диапазоне 68–92 % и 40–67 % [15].

Таким образом, точность СРБ в диагностике сепсиса, по сути, в трех моделях в нашем исследовании даже несколько выше, чем в соответствующих работах других авторов. В частности, в метаанализе, включавшем 9 исследований и 1 368 пациентов, было показано, что СРБ имеет умеренную точность диагностики сепсиса – AUC = 0,73, тогда как диагностическая точность ПКТ была выше – AUC = 0,85 [1], в нашей работе во всех трех измерениях AUC > 0,8. По данным [16], AUC > 0,8 была установлена только для трех биомаркеров – интер-альфа-ингибирующих белков, CD64 и IL-6.

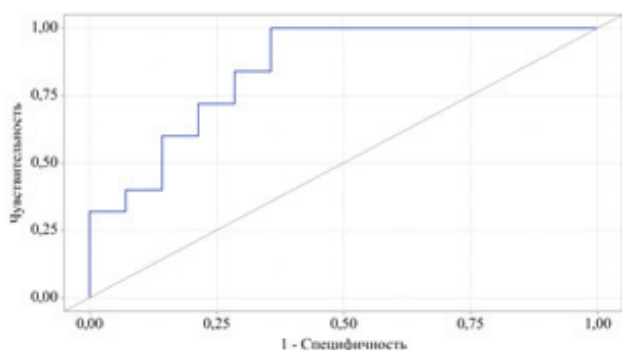
Площадь под ROC-кривой при прогнозировании 10-дневной летальности при сепсисе при втором дизайне исследования (рисунок) составила $0,756 \pm 0,069$ с 95 % ДИ: 0,621–0,892, полученная модель статистически значима ($p < 0,001$). Пороговое значение СРБ при прогнозировании летального исхода при сепсисе равно и выше 112,800 мг/л, чувствительность и специфичность модели – 57,9 и 89,2 % соответственно. В целом необходимо помнить, что диагностический тест (значение показателя) с высокой чувствительностью полезен для исключения заболевания, тогда как тест с высокой специфичностью ценен для подтверждения наличия заболевания. В ряде работ AUC для прогнозирования смертности более 0,8 составила только для проадренomedулина, при этом отмечены высокая специфичность и чувствительность – 92 и 75 % соответственно [16].



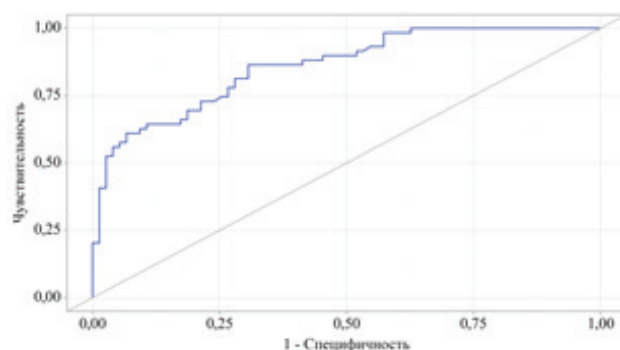
а) ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности сепсиса от уровня СРБ (при втором дизайне исследования)



б) ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности летального исхода от уровня СРБ (при втором дизайне исследования)



в) ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности сепсиса от уровня СРБ (при сравнении 1 и 3-й группы в первом дизайне)



г) ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности сепсиса от уровня СРБ (при сравнении 2 и 4-й группы в первом дизайне)

Рисунок. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности сепсиса и летального исхода от уровня СРБ

Примечание: составлено авторами.

В целом пациенты с сепсисом представляют собой очень неоднородную популяцию, и на результаты исследования может влиять огромное количество факторов – возраст, органная дисфункция, тип инфекции, сопутствующие заболевания. При этом количество пациентов, включенных в исследование, не является единственным фактором, который следует учитывать при оценке потенциальной роли биомаркера сепсиса. Интересно, что ни одно из крупных многоцентровых исследований не смогло сделать выводы об изучаемых биомаркерах, которые могли бы повлиять на клиническую практику [16].

Вместе с тем, в работах последних лет СРБ и ПКТ рассматриваются как наиболее широко используемые и изученные маркеры. Оба кратковременно увеличиваются при сепсисе, но достаточно долго, чтобы их можно было обнаружить, и отражают реакцию макроорганизма в реальном времени. Хотя нередко ПКТ считается эффективнее СРБ, он не является окончательным тестом для диагностики сепсиса, поскольку уровни ПКТ могут быть повышены и при других состояниях [16]. Так, [17], ссылаясь на 18 исследований, включающих более 2 000 пациентов, отмечает, что по уровню ПКТ нельзя дифференцировать сепсис от других состояний, сопровождающихся синдромом системной воспалительной реакции. В некоторых сообщениях указывается на меньшую чувствительность ПКТ при грамположительной бактериемии. При сравнении уровней ПКТ и СРБ в плазме крови в зависимости от вида возбудителя и состояния пациентов по шкале последовательной оценки органной недостаточности (SOFA) показано, что уровни ПКТ ниже при грамположительной бактериемии, в частности при бактериемии, обусловленной *Staphylococcus epidermidis* [18].

СРБ и ПКТ более полезны для исключения сепсиса, чем его диагностики, а также оба маркера полезны для оценки индивидуальной реакции пациента на антибактериальную терапию, в частности наличие/отсутствие изменений уровня СРБ в течение 48 часов после начала антибактериальной терапии могут помочь в оценке ответа на нее [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, уровень СРБ у онкогематологических больных статистически значимо отличается при осложнении сепсисом и его отсутствии, а также различается среди больных с сепсисом, у которых процесс завершился излечением или летальным исходом. Различия кинетики СРБ в группах с сепсисом свидетельствуют об ее индивидуальном характере – зависимости от исходного уровня СРБ, характера основного заболевания, сопутствующих заболеваний и осложнений, а также проводимой терапии, что отражает пример группы с ауто-ТГСК.

Большую ценность именно динамики биомаркеров, чем их отдельных значений отмечают и другие авторы [4].

СРБ как чрезвычайно чувствительный маркер системного воспаления и повреждения тканей остается одним из наиболее востребованных тестов в клинической практике, так как уровень СРБ дает полезную информацию при широком спектре заболеваний, включая сепсис; его определение доступно всем клиническим лабораториям; значения полученных результатов не зависят от приема пищи, времени суток, исследования маркера в свежих или хранящихся замороженных образцах [8].

Большое значение приобретает в настоящее время концепция «динамики, или скорости СРБ (CRPv)», основанная на серийных измерениях белка. Основная идея, лежащая в основе этой концепции, заключается в том, что одно измерение, особенно у пациентов с низким уровнем СРБ при поступлении, может ввести врачей в заблуждение, что приведет к неправильному исключению бактериальной инфекции. Знание динамики СРБ может иметь большое значение как на диагностическом этапе (или этапе диагностической гипотезы), так и в динамике лечения [8].

При этом назначение антибиотиков тяжелобольным пациентам с подозрением на сепсис не зависит от уровня биомаркеров, но этот показатель необходимо пересматривать ежедневно. Оптимальная продолжительность антибактериальной терапии определяется клиническим течением заболевания (ни уровень СРБ, ни уровень ПКТ не используют для принятия решения о начале антибактериальной терапии), течением органной дисфункции (с оценкой SOFA), кинетикой биомаркеров. Пороговые значения как СРБ, так и ПКТ используются только в качестве ориентировочных. Эти рекомендации не применимы к пациентам с ослабленным иммунитетом или к пациентам с инфекциями, требующими длительной антибактериальной терапии, такими, например, как эндокардит или остеомиелит [4].

Безусловно, у нас пока небольшая группа наблюдений, но в отличие от многих исследований в нашей работе проводится сопоставление с группами сравнения, в которых нет сепсиса, и получаемые уже сейчас тенденции в поведении и СРБ, и ряда других маркеров представляют интерес для продолжения исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов, связанных с данной рукописью.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Schupp T., Weidner K., Rusnak J. et al. C-reactive protein and procalcitonin during course of sepsis and septic shock // *Irish Journal of Medical Science*. 2024. Vol. 193, no. 1. P. 457–468. DOI 10.1007/s11845-023-03385-8.

REFERENCES

1. Schupp T., Weidner K., Rusnak J. et al. C-reactive protein and procalcitonin during course of sepsis and septic shock. *Irish Journal of Medical Science*. 2024;193(1):457–468. DOI 10.1007/s11845-023-03385-8.

2. Póvoa P., Coelho L. Which biomarkers can be used as diagnostic tools for infection in suspected sepsis? // *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021. Vol. 42, no. 5. P. 662–671. DOI 10.1055/s-0041-1735148.
3. Lu T. C., Yang Y. J., Zhong Y. et al. Simultaneous detection of C-reactive protein and lipopolysaccharide based on a dual-channel electrochemical biosensor for rapid Gram-typing of bacterial sepsis // *Biosensors & Bioelectronics*. 2024. Vol. 243. P. 115772. DOI 10.1016/j.bios.2023.115772.
4. Póvoa P., Coelho L., Dal-Pizzol F. et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: Guide to clinicians // *Intensive Care Medicine*. 2023. Vol. 49, no. 2. P. 142–153. DOI 10.1007/s00134-022-06956-y.
5. Наумова Л. А., Яллыев М. Б. Современный взгляд на традиционные маркеры при сепсисе // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2023. Т. 16, № 4. С. 61–69. DOI 10.35266/2949-3447-2023-4-9.
6. Sproston N. R., Ashworth J. J. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection // *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. P. 754. DOI 10.3389/fimmu.2018.00754.
7. Salomão R., Ferreira B. L., Salomão M. C. et al. Sepsis: Evolving concepts and challenges // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2019. Vol. 52, no. 4. P. e8595. DOI 10.1590/1414-431X20198595.
8. Plebani M. Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories? // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2023. Vol. 61, no. 9. P. 1540–1545. DOI 10.1515/cclm-2023-0086.
9. Puspitasari Y. M., Ministrini S., Schwarz L. et al. Modern concepts in cardiovascular disease: Inflamm-aging // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022. Vol. 10. P. 882211. DOI 10.3389/fcell.2022.882211.
10. Prasad M., Corban M. T., Henry T. D. et al. Promise of autologous CD34+ stem/progenitor cell therapy for treatment of cardiovascular disease // *Cardiovascular Research*. 2020. Vol. 116, no. 8. P. 1424–1433. DOI 10.1093/cvr/cvaa027.
11. Xie J., Jiang L., Wang J. et al. Multilineage contribution of CD34+ cells in cardiac remodeling after ischemia/reperfusion injury // *Basic Research in Cardiology*. 2023. Vol. 118, no. 1. P. 17. DOI 10.1007/s00395-023-00981-8.
12. Ou H., Zhao S., Peng Y. et al. Comparison of bone marrow tissue- and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in the treatment of sepsis in a murine model of lipopolysaccharide-induced sepsis // *Molecular Medical Reports*. 2016. Vol. 14, no. 4. P. 3862–3870. DOI 10.3892/mmr.2016.5694.
13. Sun X. Y., Ding X. F., Liang H. Y. et al. Efficacy of mesenchymal stem cell therapy for sepsis: A meta-analysis of preclinical studies // *Stem Cell Research & Therapy*. 2020. Vol. 11. P. 214. DOI 10.1186/s13287-020-01730-7.
14. Ge L., Zhao J., Deng H. et al. Effect of bone marrow mesenchymal stromal cell therapies in rodent models of sepsis: A meta-analysis // *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 12. P. 792098. DOI 10.3389/fimmu.2021.792098.
15. Huang C., Chen J., Zhan X. et al. Clinical value of laboratory biomarkers for the diagnosis and early identification of culture-positive sepsis in neonates // *Journal of Inflammation Research*. 2023. Vol. 16. P. 5111–5124. DOI 10.2147/JIR.S419221.
16. Pierrakos C., Velissaris D., Bisdorff M. et al. Biomarkers of sepsis: Time for a reappraisal // *Critical Care (London, England)*. 2020. Vol. 24, no. 1. P. 287. DOI 10.1186/s13054-020-02993-5.
17. Tang B. M., Eslick G. D., Craig J. C. et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis // *The Lancet. Infectious Diseases*. 2007. Vol. 7, no. 3. P. 210–217. DOI 10.1016/S1473-3099(07)70052-X.
2. Póvoa P., Coelho L. Which biomarkers can be used as diagnostic tools for infection in suspected sepsis? *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;42(5):662–671. DOI 10.1055/s-0041-1735148.
3. Lu T. C., Yang Y. J., Zhong Y. et al. Simultaneous detection of C-reactive protein and lipopolysaccharide based on a dual-channel electrochemical biosensor for rapid Gram-typing of bacterial sepsis. *Biosensors & Bioelectronics*. 2024;243:115772. DOI 10.1016/j.bios.2023.115772.
4. Póvoa P., Coelho L., Dal-Pizzol F. et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: Guide to clinicians. *Intensive Care Medicine*. 2023;49(2):142–153. DOI 10.1007/s00134-022-06956-y.
5. Naumova L. A., Yallyev M. B. A modern look at traditional markers in sepsis. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(4):61–69. DOI 10.35266/2949-3447-2023-4-9. (In Russ.).
6. Sproston N. R., Ashworth J. J. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:754. DOI 10.3389/fimmu.2018.00754.
7. Salomão R., Ferreira B. L., Salomão M. C. et al. Sepsis: Evolving concepts and challenges. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2019;52(4):e8595. DOI 10.1590/1414-431X20198595.
8. Plebani M. Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2023;61(9):1540–1545. DOI 10.1515/cclm-2023-0086.
9. Puspitasari Y. M., Ministrini S., Schwarz L. et al. Modern concepts in cardiovascular disease: Inflamm-aging. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022;10:882211. DOI 10.3389/fcell.2022.882211.
10. Prasad M., Corban M. T., Henry T. D. et al. Promise of autologous CD34+ stem/progenitor cell therapy for treatment of cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*. 2020;116(8):1424–1433. DOI 10.1093/cvr/cvaa027.
11. Xie J., Jiang L., Wang J. et al. Multilineage contribution of CD34+ cells in cardiac remodeling after ischemia/reperfusion injury. *Basic Research in Cardiology*. 2023;118(1):17. DOI 10.1007/s00395-023-00981-8.
12. Ou H., Zhao S., Peng Y. et al. Comparison of bone marrow tissue- and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in the treatment of sepsis in a murine model of lipopolysaccharide-induced sepsis. *Molecular Medical Reports*. 2016;14(4):3862–3870. DOI 10.3892/mmr.2016.5694.
13. Sun X. Y., Ding X. F., Liang H. Y. et al. Efficacy of mesenchymal stem cell therapy for sepsis: A meta-analysis of preclinical studies. *Stem Cell Research & Therapy*. 2020;11:214. DOI 10.1186/s13287-020-01730-7.
14. Ge L., Zhao J., Deng H. et al. Effect of bone marrow mesenchymal stromal cell therapies in rodent models of sepsis: A meta-analysis. *Frontiers in Immunology*. 2022;12:792098. DOI 10.3389/fimmu.2021.792098.
15. Huang C., Chen J., Zhan X. et al. Clinical value of laboratory biomarkers for the diagnosis and early identification of culture-positive sepsis in neonates. *Journal of Inflammation Research*. 2023;16:5111–5124. DOI 10.2147/JIR.S419221.
16. Pierrakos C., Velissaris D., Bisdorff M. et al. Biomarkers of sepsis: Time for a reappraisal. *Critical Care (London, England)*. 2020;24(1):287. DOI 10.1186/s13054-020-02993-5.
17. Tang B. M., Eslick G. D., Craig J. C. et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2007;7(3):210–217. DOI 10.1016/S1473-3099(07)70052-X.

18. Koizumi Y., Sakanashi D., Ohno T. et al. Plasma procalcitonin levels remain low at the onset of gram-positive bacteremia regardless of severity or the presence of shock: A retrospective analysis of patients with detailed clinical characteristics // *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*. 2021. Vol. 54, no. 6. P. 1028–1037. DOI 10.1016/j.jmii.2020.08.015.
18. Koizumi Y., Sakanashi D., Ohno T. et al. Plasma procalcitonin levels remain low at the onset of gram-positive bacteremia regardless of severity or the presence of shock: A retrospective analysis of patients with detailed clinical characteristics. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*. 2021;54(6):1028–1037. DOI 10.1016/j.jmii.2020.08.015.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Л. А. Наумова – доктор медицинских наук, профессор.

М. Б. Яллыев – аспирант, врач – анестезиолог-реаниматолог.

В. А. Басараб – студент.

Н. В. Петрова – студент.

Е. Е. Зинина – заведующая отделением «Центр медицинский гематологический», врач-гематолог.

М. А. Колодяжная – врач-гематолог.

Н. Б. Попова – врач-гематолог.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

L. A. Naumova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

M. B. Yallyev – Postgraduate, Anesthesiologist-Resuscitator.

V. A. Basarab – Student.

N. V. Petrova – Student.

E. E. Zinina – Head of the Department of Medical Hematology Center, Hematologist.

M. A. Kolodyazhnaya – Hematologist.

N. B. Popova – Hematologist.