

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНАЦИИ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

М.Г. Вершинина<sup>1,2\*</sup>, Н.И. Стериополо<sup>1</sup>, А.М. Иванов<sup>3</sup>, М.Е. Малышев<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами  
Президента РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва

<sup>3</sup> ФГБВОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>4</sup> ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

## COMBINATION OF BIOMARKERS FOR EARLY DIAGNOSIS OF SEPSIS IN ICU PATIENTS

M.G. Vershinina<sup>1,2\*</sup>, N.I. Steriopolo<sup>1</sup>, A.M. Ivanov<sup>3</sup>, M.E. Malyshev<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>2</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

<sup>3</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia

\*E-mail: labckb@gmail.com

### Аннотация

Оценка инфекционного процесса у больных в критическом состоянии часто является непростой задачей для врачей-клиницистов. В настоящее время клинические признаки для диагностики и мониторинга пациентов с сепсисом не могут быть интерпретированы однозначно. В этих условиях биомаркеры, характеризующие течение септического процесса, особенно при использовании их в комбинации, могут оказаться более эффективными.

**Цель исследования** – определить диагностическую ценность различных комбинаций биомаркеров (прокальцитонина (PCT), среднерегионального проадренomedулина (MR-proADM), пресепсина (PSEP), С-реактивного белка (CRP) и количества лейкоцитов (L)) для диагностики сепсиса и дифференциальной диагностики тяжести септического состояния у больных отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), находящихся в критическом состоянии.

**Материалы и методы.** Исследовали содержание PCT, MR-proADM, PSEP, CRP и L в сыворотке/плазме крови у 127 пациентов с признаками инфекционного процесса при поступлении, через 48 часов и на 5-е сутки (120 часов) пребывания в ОРИТ. Ретроспективно по данным истории болезни согласно критериям «Сепсис-2» были сформированы четыре группы пациентов: без установленного сепсиса (группа 1, n = 63), с установленным сепсисом (группа 2, n = 64), с установленным сепсисом (SOFA ≤ 2) (группа 3, n = 27), с тяжелым сепсисом (SOFA > 2) (группа 4, n = 37). Диагностические характеристики комбинации биомаркеров в группах определяли на основании простой балльной оценки с использованием пороговых значений концентрации (cut-off), полученных нами при изучении отдельных маркеров и на основании литературных данных.

**Результаты.** При поступлении сывороточные концентрации PCT, MR-proADM, PSEP ( $p < 0.01$ ) и L ( $p < 0.05$ ) были достоверно выше у пациентов с сепсисом по сравнению с пациентами без сепсиса. Значения CRP статистически не отличались в исследуемых группах. Были сформированы четыре модели биомаркеров с присвоением баллов в зависимости от cut-off: 1) PCT,

MR-proADM, PSEP, L (PAPsL) – максимум 6 баллов; 2) PCT, CRP, L (PCL) – максимум 5 баллов; 3) MR-proADM, CRP, L (ACL) – максимум 3 балла; 4) PSEP, CRP, L (PsCL) – максимум 3 балла. По данным ROC-анализа, при поступлении наиболее эффективной оказалась модель PAPsL как для диагностики сепсиса (при критерии более 4 баллов диагностическая чувствительность – 46.9%, специфичность – 93.0%, площадь под кривой AUC=0.780,  $p < 0.001$ ), так и для дифференциальной диагностики сепсиса и тяжелого сепсиса (при критерии более 4 баллов диагностическая чувствительность – 64.9%, специфичность – 77.8%, площадь под кривой AUC=0.780,  $p < 0.001$ ). Через 48 часов преимущество также имеет модель PAPsL с критерием более 3 баллов: для диагностики сепсиса диагностическая чувствительность – 71.2%, специфичность – 70.6%, площадь под кривой AUC=0.732,  $p < 0.001$ ; для дифференциальной диагностики сепсиса и тяжелого сепсиса диагностическая чувствительность – 85.3%, специфичность – 55.6%, площадь под кривой AUC=0.770,  $p < 0.001$ . На 5-е сутки (120 часов) пребывания в ОРИТ для модели PAPsL при критерии более 3 баллов для диагностики сепсиса диагностическая чувствительность – 71.2%, специфичность – 70.6%, площадь под кривой AUC=0.732,  $p < 0.001$ ; для дифференциальной диагностики сепсиса и тяжелого сепсиса диагностическая чувствительность – 96.3%, специфичность – 63.2%, площадь под кривой AUC=0.830,  $p < 0.001$ , что является лучшим показателем из всех рассматриваемых моделей.

**Заключение.** Показано преимущество использования комбинации биомаркеров для ранней диагностики сепсиса у пациентов ОРИТ в критическом состоянии. Предложена мультимаркерная шкала оценки состояния пациентов с расчетом пороговых значений.

**Ключевые слова:** сепсис, биомаркеры, прокальцитонин, среднерегиональный проадреномедуллин, пресепсин, С-реактивный белок, количество лейкоцитов.

### Abstract

To evaluate the infectious process in critically ill patients is often not an easy task for clinicians. Currently, clinical signs for the diagnostics and monitoring of patients with sepsis cannot be interpreted unambiguously. Under these conditions, biomarkers characterizing the course of septic process, especially when used in combination, may be more effective.

**Purpose.** To determine diagnostic values of various combinations of biomarkers (PCT, MR-proADM, PSEP, CRP and leukocyte count) for the diagnostics of sepsis and differential diagnostics of septic severity in ICU patients in the critical state.

**Material and methods.** Levels of procalcitonin (PCT), medium-regional proadrenomedulline (MR-proADM), presepsin (PSEP), C-reactive protein (CRP) and some leukocytes (L) in the serum/plasma were examined in 127 patients with signs of sepsis on admission to ICU, in 48 hours and on day 5 (120 hours). Retrospectively, four groups of patients were formed using the data from case-histories and «Sepsis-2» criteria: Group 1 ( $n=63$ ) – no confirmed diagnosis of sepsis; Group 2 ( $n=64$ ) – confirmed diagnosis of sepsis and severe sepsis; Group 3 ( $n=27$ ) – confirmed diagnosis of sepsis; Group 4 ( $n=37$ ) – severe sepsis. Diagnostic characteristics of combined biomarkers were assessed with a simple score count using the cut-off threshold values which were obtained when we studied separate markers and literature data.

**Results.** On admission, serum concentrations of PCT, MR-proADM, PSEP ( $p < 0.01$ ) and leukocytes ( $p < 0.05$ ) were significantly higher in patients with sepsis compared to patients without sepsis. CRP values did not differ statistically in the studied groups. Four biomarker models were formed and scored depending on cut-off: 1. PCT, MR-proADM, PSEP, L (PAPsL) – max 6 points; 2. PCT, CRP, L (PCL) – max 5 points; 3. MR-proADM, CRP, L (ACL) – max 3 points; 4. PSEP, CRP, L (PsCL) – max 3 points. The ROC analysis showed that PAPsL model was the most effective on admission for both sepsis diagnosis (at  $> 4$  points, diagnostic sensitivity 46.9%, specificity 93.0%, area under AUC curve=0.780,  $p < 0.001$ ) and differential diagnosis of sepsis and severe sepsis (at  $> 4$  points, diagnostic sensitivity 64.9%, specificity – 77.8%, area under AUC curve=0.780,  $p < 0.001$ ). In 48 hours, PAPsL model at  $> 3$  was also better for: sepsis diagnostics with diagnostic sensitivity 71.2%, specificity 70.6%, area under AUC curve=0.732,  $p < 0.001$ ; differential diagnostics of sepsis and severe sepsis with diagnostic sensitivity 85.3%, specificity 55.6%, area under AUC curve=0.770,  $p < 0.001$ . On day 5 (120 hours) of stay in ICU, e PAPsL model with criteria  $> 3$  for diagnosis of sepsis had diagnostic sensitivity 71.2%, specificity – 70.6%, area under

AUC curve=0.732,  $p < 0.001$ ; for differential diagnosis of sepsis and severe sepsis, diagnostic sensitivity 96.3%, specificity 63.2%, area under AUC curve=0.830,  $p < 0.001$ , which is the best indicator of all the assessed models.

**Conclusion.** Combination of biomarkers for early diagnostics of sepsis in ICU patients in the critical state has shown its advantages. The authors propose a multi-marker scale for assessing patient's condition with calculation of threshold values.

**Key words:** sepsis, biomarkers, procalcitonin, medium-range proadrenomedullin, presepsin, C-reactive protein, white blood cell count.

*Ссылка для цитирования: Вершинина М.Г., Стериополо Н.И., Иванов А.М., Малышев М.Е. Использование комбинации биомаркеров для ранней диагностики сепсиса у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 2: 37–47*

Мировой опыт показывает, что приблизительно у трети тяжелобольных пациентов, поступающих в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), в итоге диагностируют сепсис, который часто является одной из основных причин летального исхода [1]. Несмотря на то что при правильном диагнозе исходы сепсиса напрямую зависят от своевременного назначения соответствующих антимикробных препаратов, оценка течения инфекционного процесса у больных в критическом состоянии зачастую является непростой задачей для врачей-клиницистов. К сожалению, в настоящее время клинические признаки для диагностики и мониторинга состояния пациентов с сепсисом не могут быть интерпретированы однозначно. В этих условиях биомаркеры, характеризующие течение септического процесса, особенно при использовании их комбинаций, могут оказаться более эффективными. В результате значительного количества клинических испытаний, а также исследований, направленных на изучение септических состояний, были определены возможные биомаркеры. До настоящего времени нет единой концепции по интерпретации полученных показателей. Вполне возможно, проблема заключается в том, что концентрации большинства маркерных молекул заметно повышаются при развитии как септических процессов, так и того или иного острого воспалительного заболевания, например, после травмы или объемного оперативного вмешательства даже у тех больных, которые не имеют септических осложнений в более поздние сроки [2]. Наиболее часто в практике для принятия клинических решений используют определение концентрации про-кальцитонина (PCT), среднерегионального про-

адреномедулина (MR-proADM), пресепсина (PSEP), С-реактивного белка (CRP) и количества лейкоцитов (L). Можно предположить, что из-за мультифакторной структуры септического ответа комбинация нескольких тестов будет более эффективной для диагностики и лечения, чем один идеальный биомаркер. Так, в работе S. Angeletti и соавт. [3] при комбинированном измерении биомаркеров (PCT; MR-proADM; интерлейкинов (IL): IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10; фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), интерферона гамма (IFN- $\gamma$ ), эпидермального фактора роста (EGF), моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP-1) и фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ )) у 104 больных с сепсисом была обнаружена максимальная посттестовая вероятность сепсиса при сочетании PCT с MR-proADM, превышающая посттестовые вероятности при использовании единичных маркеров. В другой работе этих же авторов [4] было показано, что комбинированное использование трех маркеров – PCT, MR-proADM и TNF- $\alpha$  – с применением балльной оценки их концентраций показало очень высокую степень точности в диагностике и прогнозировании сепсиса.

*Цель исследования* – определить диагностическую ценность различных комбинаций биомаркеров для диагностики и дифференциальной диагностики сепсиса у больных ОРИТ, находящихся в критическом состоянии.

### Материалы и методы

Содержание PCT, MR-proADM, PSEP, CRP и L в сыворотке/плазме крови у 127 пациентов, поступивших в ОРИТ с признаками инфекционного процесса, исследовали при поступле-

## Исходные данные пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Группа 1 (n = 63)	Группа 2 (n = 64)	Группа 3 (n = 27)	Группа 4 (n = 37)
<i>Демография</i>				
Возраст, лет	67.9±17.8	68.2±15.0	68±15.0	67.4±16.8
<i>Пол, n (%)</i>				
Мужской	37 (58.7%)	36 (56.3%)	21 (77.7%)	20 (54.1%)
Женский	26 (41.3%)	28 (43.7%)	6 (22.3%)	17 (45.9%)
<i>Основной очаг инфекции, n (%)</i>				
Дыхательная система	25 (39.7%)	26 (40.6%)	16 (59.3%)	20 (54.1%)
Мочевыделительная система	3 (4.8%)	4 (6.3%)	0 (0.0%)	2 (5.4%)
Органы брюшной полости	7 (11.1%)	6 (9.4%)	2 (7.4%)	2 (5.4%)
Центральная нервная система	9 (14.3%)	7 (10.9%)	4 (14.8%)	4 (10.8%)
Другое/неизвестно	6 (9.5%)	7 (10.9%)	2 (7.4%)	2 (5.4%)
Кровоток	13 (20.6%)	14 (21.9%)	3 (11.1%)	7 (18.9%)
<i>Жизненные показатели</i>				
Температура, °С	37.7±1.2	37.8±1.1	38.0±1.3	37.5±1.0

Примечание. Группа 1 – без установленного сепсиса; группа 2 – суммарно с установленным сепсисом и тяжелым сепсисом; группа 3 – с установленным сепсисом (SOFA ≤ 2); группа 4 – тяжелый сепсис (SOFA > 2).

нии, через 48 часов и на 5-е сутки пребывания в отделении (контрольные точки). Ретроспективно по данным истории болезни с учетом критериев «Сепсис-2» [5, 6] были сформированы группы пациентов: без подтвержденного сепсиса, с установленным сепсисом (SOFA ≤ 2), с тяжелым сепсисом (SOFA > 2), которые анализировались попарно: без установленного сепсиса (группа 1) / суммарно с установленным сепсисом и тяжелым сепсисом (группа 2) и с установленным сепсисом (группа 3) / тяжелым сепсисом (группа 4). Данные пациентов в исследуемых группах сравнения представлены в табл. 1. Попарно сравниваемые группы были статистически однородными.

Определение высокочувствительного CRP выполнялось на нефелометре BN Prospec (Siemens Healthcare Diagnostics, США). Концентрацию PCT и MR-proADM измеряли на анализаторе B·R·A·H·M·S Kryptor Compactplus (ThermoFisher Scientific, США). Измерение PSEP выполняли на иммунохемилюминесцентном анализаторе PATFAST (LSI Medience Corporation, Япония).

Диагностические характеристики комбинации биомаркеров в группах определяли на основании простой балльной оценки с использованием пороговых значений концентрации (cut-off), полу-

Таблица 2

**Параметры балльной оценки биомаркеров крови у пациентов ОРИТ в критическом состоянии с подозрением на сепсис**

Показатель	Критерий	Оценка, баллы
PCT, нг/мл	< 0.5	0
	0.5–1.0	1
	1.0–14.0	2
	> 14.0	3
MR-proADM, нмоль/л	< 1.4	0
	> 1.4	1
PSEP, пг/мл	< 519.0	0
	> 519.0	1
CRP, нг/мл	< 50.0	0
	> 50.0	1
L, × 10 <sup>9</sup> /л	< 12.9	0
	> 12.9	1

Примечание. PCT – прокальцитонин, MR-proADM – среднерегиональный проадреномедуллин, PSEP – пресепсин, CRP – С-реактивный белок, L – количество лейкоцитов.

ченных нами при изучении отдельных маркеров и на основании литературных данных (табл. 2).

Изучали четыре комбинации маркеров:

- 1) PCT, MR-proADM, PSEP, L (модель PAPsL);
- 2) PCT, CRP, L (модель PCL);
- 3) MR-proADM, CRP, L (модель ACL);
- 4) PSEP, CRP, L (модель PsCL).

Таблица 3

**Анализ изменения биомаркеров у пациентов ОРИТ с клиникой инфекционного процесса (без установленного сепсиса и с сепсисом) в трех контрольных точках**

Биомаркер	Группа 1 (n = 63)	Группа 2 (n = 64)	p
<i>При поступлении 0–24 часа в ОРИТ</i>			
L, × 10 <sup>9</sup> /л	10.61 [7.31–13.03]	13.28 [7.68–20.70]	<b>0.0402</b>
PCT, нг/мл	2.23 [0.60–6.67]	5.84 [2.41–34.68]	<b>0.0006</b>
MR-proADM, нмоль/л	1.49 [0.91–2.82]	2.22 [1.54–7.97]	<b>0.0005</b>
PSEP, пг/мл	310.50 [141.00–622.50]	703.00 [254.25–1522.25]	<b>0.0067</b>
CRP, нг/мл	75.00 [21.10–146.00]	104.00 [44.65–203.25]	0.0714
<i>Через 48 часов в ОРИТ</i>			
L, × 10 <sup>9</sup> /л	9.91 [7.37–13.14]	11.30 [7.70–16.18]	0.2032
PCT, нг/мл	2.40 [0.44–5.79]	5.30 [1.58–37.18]	<b>0.0020</b>
MR-proADM, нмоль/л	1.86 [0.89–3.10]	2.35 [1.68–8.52]	<b>0.0090</b>
PSEP, пг/мл	1045.00 [229.25–2051.50]	759.5 [216.00–1356.00]	0.6310
CRP, нг/мл	59.00 [30.25–131.75]	98.00 [35.65–161.50]	0.735
<i>Через 120 часов в ОРИТ</i>			
L, × 10 <sup>9</sup> /л	9.02 [6.77–13.01]	11.50 [8.12–15.33]	0.7576
PCT, нг/мл	3.48 [1.09–9.66]	6.69 [1.01–37.59]	0.1640
MR-proADM, нмоль/л	1.77 [0.72–3.35]	2.78 [1.66–7.42]	<b>0.0091</b>
PSEP, пг/мл	2088.00 [401.00–2714.00]	728.00 [258.00–1161.00]	0.0895
CRP, нг/мл	78.00 [35.17–104.50]	101.50 [28.10–140.00]	0.574

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения  $p < 0.05$ . PCT – прокальцитонин, MR-proADM – среднерегиональный проадренормедуллин, PSEP – пресепсин, CRP – С-реактивный белок, L – количество лейкоцитов.

Статистический анализ проводили с использованием статистических программ MedCalc, версия 18.9.1 (MedCalcSoftware, Бельгия) и MS Excel (Microsoft Corporation, США). Нормальность распределения количественных признаков проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Достоверность различий между выраженностью признака в сравниваемых переменных определяли с помощью U-критерия Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test) для независимых выборок. Описательные результаты непрерывных переменных были выражены как среднее ( $\pm$  SD) или медиана (межквартильный диапазон) в зависимости от нормальности их распределения. Операционные параметры тестов оценивали по диагностической чувствительности (Se), диагностической специфичности (Sp), отношению правдоподобия отрицательного (LR-) и положительного результатов (LR+) – по характеристическим кривым (ROC) с использованием метода Де-Лонга. Для оценки значений площади под ROC-кривой (AUC) использовали следующую шкалу: 0.9–1.0 – от-

личная значимость, 0.8–0.9 – очень хорошая, 0.7–0.8 – хорошая, 0.6–0.7 – средняя, 0.5–0.6 – неудовлетворительная. Достоверные различия регистрировали при значении  $p < 0.05$ .

**Результаты и обсуждение**

На первом этапе исследования изучали диагностические характеристики отдельных биомаркеров для диагностики сепсиса у пациентов ОРИТ с клиникой инфекционного процесса: без установленного сепсиса (группа 1) и суммарно с установленным сепсисом и тяжелым сепсисом (группа 2), для дифференциальной диагностики сепсиса и тяжелого сепсиса (группа 3 и группа 4) при поступлении, через 48 часов и на 5-е сутки пребывания в отделении. Их медианные значения, межквартильные диапазоны (25-й и 75-й процентиля) и p по критерию Манна – Уитни (Mann – Whitney тест) в исследуемых группах сравнения представлены в табл. 3 и 4 соответственно.

При сопоставлении медианных значений концентраций исследуемых биомаркеров в страти-

**Анализ изменения биомаркеров у пациентов ОРИТ с установленным сепсисом и тяжелым сепсисом в трех контрольных точках**

Биомаркер	Группа 3 (n = 27)	Группа 4 (n = 37)	p по критерию Манна – Уитни
<i>При поступлении 0–24 часа в ОРИТ</i>			
L, × 10 <sup>9</sup> /л	10.61 [7.31–13.03]	13.28 [7.68–20.70]	<b>0.0402</b>
PCT, нг/мл	1.30 [0.31–5.92]	20.16 [4.32–48.50]	<b>&lt; 0.0001</b>
MR-proADM, нмоль/л	1.56 [1.52–2.11]	4.97 [2.17–12.32]	<b>&lt; 0.0001</b>
PSEP, пг/мл	851.00 [1458.0–1756.0]	361.50 [189.5–1197.0]	0.0720
CRP, нг/мл	98.6 [48.60–169.50]	63.00 [28.28–183.58]	0.2856
<i>Через 48 часов в ОРИТ</i>			
L, × 10 <sup>9</sup> /л	9.91 [7.37–13.14]	11.30 [7.70–16.18]	0.2032
PCT, нг/мл	1.24 [0.64–3.51]	15.27 [4.99–46.11]	<b>&lt; 0.0001</b>
MR-proADM, нмоль/л	1.72 [1.55–2.11]	3.45 [2.17–10.72]	<b>0.0012</b>
PSEP, пг/мл	491.0 [181.50–860.0]	1356.0 [613.8–2508.8]	0.0626
CRP, нг/мл	91.00 [44.20–139.00]	72.00 [31.00–141.00]	0.5902
<i>Через 120 часов в ОРИТ</i>			
L, × 10 <sup>9</sup> /л	9.02 [6.77–13.01]	11.50 [8.12–15.33]	0.7576
PCT, нг/мл	1.01 [0.38 – 6.12]	11.01 [4.22–48.19]	<b>0.0002</b>
MR-proADM, нмоль/л	1.66 [1.54–2.73]	3.78 [2.17–12.37]	<b>0.0003</b>
PSEP, пг/мл	728.00 [258.00–1061.50]	943.00 [526.0–1852.0]	0.1247
CRP, нг/мл	101.00 [30.50–138.75]	102.00 [32.33–139.79]	0.8935

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения  $p < 0.05$ . PCT – прокальцитонин, MR-proADM – среднерегиональный проадреномедуллин, PSEP – пресепсин, CRP – С-реактивный белок, L – количество лейкоцитов.

фицированных группах пациентов достоверные различия были выявлены только для PCT, MR-proADM, PSEP и L (в зависимости от дня нахождения в ОРИТ).

На основании кривых рабочих характеристик ROC были определены предельные значения (cut-off) PCT, MR-proADM, PSEP, CRP и L для диагностики сепсиса в группах 1 и 2 (табл. 5) и для дифференциальной диагностики сепсиса и тяжелого сепсиса в группах 3 и 4 (табл. 6).

Анализ полученных диагностических характеристик продемонстрировал, что ни один из используемых биомаркеров не имеет преимущества в диагностической чувствительности и специфичности для клинического использования при диагностике и дифференциальной диагностике сепсиса и тяжелого сепсиса. Достоверные различия медианной концентрации маркеров для диагностики сепсиса в группах 1 и 2 были обнаружены при поступлении для PCT, MR-proADM, PSEP и L, через 48 часов пребывания в ОРИТ – для PCT и MR-proADM, на 5-е сутки нахождения в реанимации – только для MR-

proADM. Хорошая значимость AUC (в диапазоне 0.7–0.8) получена только для концентрации прокальцитонина при поступлении с использованием cut-off > 14.16 нг/мл; средние значения AUC (в диапазоне 0.6–0.7) – для концентраций MR-proADM, PSEP и L при поступлении (cut-off > 1.408 нг/мл, > 519 пг/мл и > 12.9 × 10<sup>9</sup> соответственно); для концентраций PCT и MR-proADM через 48 часов (cut-off > 9.238 нг/мл и > 1.29 нг/мл соответственно); только для концентрации MR-proADM на 5-е сутки при использовании cut-off > 1.524 нг/мл.

При дифференциальной диагностике сепсиса и тяжелого сепсиса в группах 3 и 4 достоверные различия медианной концентрации маркеров были обнаружены при поступлении для PCT, MR-proADM и L, через 48 часов и на 5-е сутки пребывания в ОРИТ – для PCT и MR-proADM. Хорошая значимость AUC (в диапазоне 0.7–0.8) получена для концентраций PCT и MR-proADM при поступлении при использовании cut-off > 3.42 нг/мл и > 1.86 нг/мл; для концентраций PCT, MR-proADM и PSEP

Таблица 5

## Клиническая эффективность биомаркеров в диагностике сепсиса в группах 1 и 2

Биомаркер	Cut-off	Se, %	Sp, %	LR+	LR-	AUC	p
<i>При поступлении 0–24 часа в ОРИТ</i>							
PCT, нг/мл	> 14.16	42.11	100	21.47	0.59	0.780	< 0.0001
MR-proADM, нмоль/л	> 1.408	85.94	50.88	1.75	0.28	0.687	0.0001
PSEP, пг/мл	> 519	57.5	74.55	2.26	0.57	0.662	0.0042
CRP, нг/мл	> 102	50.00	70.18	1.68	0.71	0.593	0.072
L, × 10 <sup>9</sup> /л	> 12.9	51.56	75	2.06	0.65	0.607	0.0402
<i>Через 48 часов в ОРИТ</i>							
PCT, нг/мл	> 9.238	44.23	88.24	3.76	0.63	0.677	0.0008
MR-proADM, нмоль/л	> 1.29	88.46	41.18	1.5	0.28	0.649	0.0058
PSEP, пг/мл	≤ 1356	77.78	46.15	1.44	0.48	0.551	0.651
CRP, нг/мл	> 81	61.54	60.78	1.57	0.63	0.600	0.077
L, × 10 <sup>9</sup> /л	> 11.2	54.9	68.18	1.73	0.66	0.576	0.206
<i>Через 120 часов в ОРИТ</i>							
PCT, нг/мл	> 4.331	54.35	67.74	1.68	0.67	0.594	0.150
MR-proADM, нмоль/л	> 1.524	89.13	45.16	1.63	0.24	0.676	0.0064
PSEP, пг/мл	≤ 1423	85.71	70	2.86	0.20	0.707	0.098
CRP, нг/мл	> 99	52.17	70.97	1.80	0.67	0.560	0.372
L, × 10 <sup>9</sup> /л	> 9.4	65.22	58.62	1.58	0.59	0.582	0.237

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения  $p < 0.05$ . Cut-off – предельные значения, Se – диагностическая чувствительность, Sp – диагностическая специфичность, LR- и LR+ – отношение правдоподобия отрицательного и положительного результатов по характеристическим кривым (ROC), AUC – площадь под ROC-кривой, PCT – прокальцитонин, MR-proADM – среднерегиональный проадреномедуллин, PSEP – пресепсин, CRP – С-реактивный белок, L – количество лейкоцитов.

Таблица 6

## Клиническая эффективность биомаркеров в дифференциальной диагностике сепсиса и тяжелого сепсиса в группах 3 и 4

Биомаркер	Cut-off	Se, %	Sp, %	LR+	LR-	AUC	p
<i>При поступлении 0–24 часа в ОРИТ</i>							
PCT, нг/мл	> 3.42	89.19	66.67	2,68	0,16	0.814	< 0.001
MR-proADM, нмоль/л	> 1.86	49.0	74.07	3.34	0.18	0.800	< 0.0001
PSEP, пг/мл	> 610	75.0	65.00	2.14	0.38	0.666	0.060
CRP, нг/мл	> 20	21.62	92.59	2.92	0.85	0.502	0.984
L, × 10 <sup>9</sup> /л	> 8.61	35.14	92.59	4.74	0.70	0.531	0.673
<i>Через 48 часов в ОРИТ</i>							
PCT, нг/мл	> 4.48	79.41	83.33	4.76	0.25	0.859	< 0.001
MR-proADM, нмоль/л	> 2.2	70.59	88.89	6.35	0.33	0.776	< 0.001
PSEP, пг/мл	> 749	61.54	57.14	1.44	0.67	0.758	0.019
CRP, нг/мл	> 82	64.71	50.00	1.29	0.71	0.539	0.643
L, × 10 <sup>9</sup> /л	≤ 11.06	55.88	72.22	2.01	0.61	0.598	0.211
<i>Через 120 часов в ОРИТ</i>							
PCT, нг/мл	> 2.0	88.89	63.16	2.41	0.18	0.821	< 0.001
MR-proADM, нмоль/л	> 1.9	85.19	63.16	2.31	0.23	0.821	< 0.001
PSEP, пг/мл	> 525	92.59	70.59	3.15	0.10	0.765	0.001
CRP, нг/мл	> 39,7	74.07	36.84	1.17	0.70	0.512	0.896
L, × 10 <sup>9</sup> /л	> 10.0	59.26	47.06	1.12	0.87	0.523	0.798

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения  $p < 0.05$ . Cut-off – предельные значения, Se – диагностическая чувствительность, Sp – диагностическая специфичность, LR- и LR+ – отношение правдоподобия отрицательного и положительного результатов по характеристическим кривым (ROC), AUC – площадь под ROC-кривой, PCT – прокальцитонин, MR-proADM – среднерегиональный проадреномедуллин, PSEP – пресепсин, CRP – С-реактивный белок, L – количество лейкоцитов.

через 48 часов (cut-off > 4.48 нг/мл, > 2.2 нг/мл и > 749 пг/мл соответственно); для концентраций PCT, MR-proADM и PSEP на 5-е сутки (cut-off > 2.0 нг/мл, > 1.9 нг/мл и > 525 пг/мл соответственно).

В исследовании изучали маркеры, которые наиболее широко используются в клинической практике, но даже они не позволяют однозначно дифференцировать сепсис от других причин синдрома системного воспалительного ответа, прогнозировать исход и осложнения в развитии дисфункции органов. Поскольку каждый биомаркер имеет ограниченную чувствительность и специфичность, представлялось интересным определить оптимальные комбинации прогностических маркеров и использовать комбинированные панели.

Для оценки клинической эффективности комбинации биомаркеров на основании предварительно полученных данных об их диагностической чувствительности и специфичности были выбраны следующие лабораторные тесты: прокальцитонин, проадреномедуллин, пресепсин и количество лейкоцитов как позволяющие диагностировать септическое состояние хотя бы в одной из контрольных точек. После анализа литературных данных [7–9] к этому перечню был добавлен CRP как доступный биомаркер, широко используемый в клинической практике и имеющий большую доказательную базу по интерпретации его результатов при обследовании пациентов с подозрением на синдром системного воспалительного ответа. Было определено, что исследуемые биомаркеры независимо связаны с диагнозом. На основании пороговых значений, определенных по характеристическим ROC-кривым и с помощью анализа данных литературы (PCT и CRP), найдены диапазоны концентраций с присвоением по 1–2–3 балла за биомаркер со значением выше оптимальной точки отсечения в зависимости от исследуемого показателя (табл. 2).

Далее изучали четыре комбинации биомаркеров (табл. 7) для диагностики сепсиса у пациентов ОРИТ с признаками септических состояний в группах 1 и 2 и для дифференциальной диагностики тяжести септического состояния в группах 3 и 4 в каждой из трех контрольных точек. При определении комбинации

### Исследуемые модели комбинации лабораторных маркеров

Модель	Используемые биомаркеры	Максимальное количество баллов
PAPsL	PCT, MR-proADM, PSEP, L	6
PCL	PCT, CRP, L	6
ACL	MR-proADM, CRP, L	3
PsCL	PSEP, CRP, L	3

Примечание. PCT – прокальцитонин, MR-proADM – среднерегиональный проадреномедуллин, PSEP – пресепсин, CRP – С-реактивный белок, L – количество лейкоцитов.

маркеров также учитывалась доступность этих исследований в практическом здравоохранении (табл. 7).

Индекс балльной оценки равен сумме всех показателей биомаркеров, включенных в исследуемые модели:

- балльная оценка PAPsL = [исходный балл PCT + исходный балл MR-proADM + исходный балл PSEP + исходный балл L];
- балльная оценка PCL = [исходный балл PCT + исходный балл CRP + исходный балл L];
- балльная оценка ACL = [исходный балл MR-proADM + исходный балл CRP + исходный балл L];
- балльная оценка PsCL = [исходный балл PSEP + исходный балл CRP + исходный балл L].

При сопоставлении медианных значений суммарного количества баллов в изучаемых моделях для групп 1 и 2 достоверные различия по критерию Манна – Уитни были выявлены для всех комбинаций маркеров в трех контрольных точках, кроме моделей PCL и ACL на 5-е сутки после поступления в ОРИТ.

При оценке достоверности различий методом Манна – Уитни в группах 3 и 4 критерий  $p > 0.05$  был показан для модели ACL во всех трех контрольных точках и для модели PsCL при поступлении и через 48 часов (то есть для этих моделей различия недостоверны).

На основании кривых рабочих характеристик ROC были определены предельные значения (cut-off) суммарной балльной оценки изучаемых моделей для диагностики сепсиса



Таблица 8

## Клиническая эффективность различных моделей в диагностике сепсиса в группах 1 и 2

Модель	Cut-off	Se, %	Sp, %	LR+	LR-	AUC	p
<i>При поступлении 0–24 часа в ОРИТ</i>							
PAPsL	> 4	46.88	92.98	6.68	0.57	0.780	< 0.0001
PCL	> 3	45.31	85.96	3.23	0.64	0.719	< 0.001
ACL	> 1	79.69	56.14	1.82	0.36	0.750	< 0.001
PsCL	> 1	75	59.65	1.86	0.42	0.738	< 0.001
<i>Через 48 часов в ОРИТ</i>							
PAPsL	> 3	71.15	70.59	2.42	0.41	0.732	< 0.0001
PCL	> 2	82.69	49.02	1.62	0.35	0.713	< 0.0001
ACL	> 1	78.85	54.9	1.75	0.39	0.698	< 0.0001
PsCL	> 1	65.38	62.75	1.76	0.55	0.676	0.0005
<i>Через 120 часов в ОРИТ</i>							
PAPsL	> 3	67.39	67.74	2.09	0.48	0.682	0.046
PCL	> 3	32.61	77.42	1.44	0.87	0.555	0.351
ACL	> 1	73.91	45.16	1.35	0.58	0.620	0.053
PsCL	> 1	58.7	67.74	1.82	0.61	0.661	0.0097

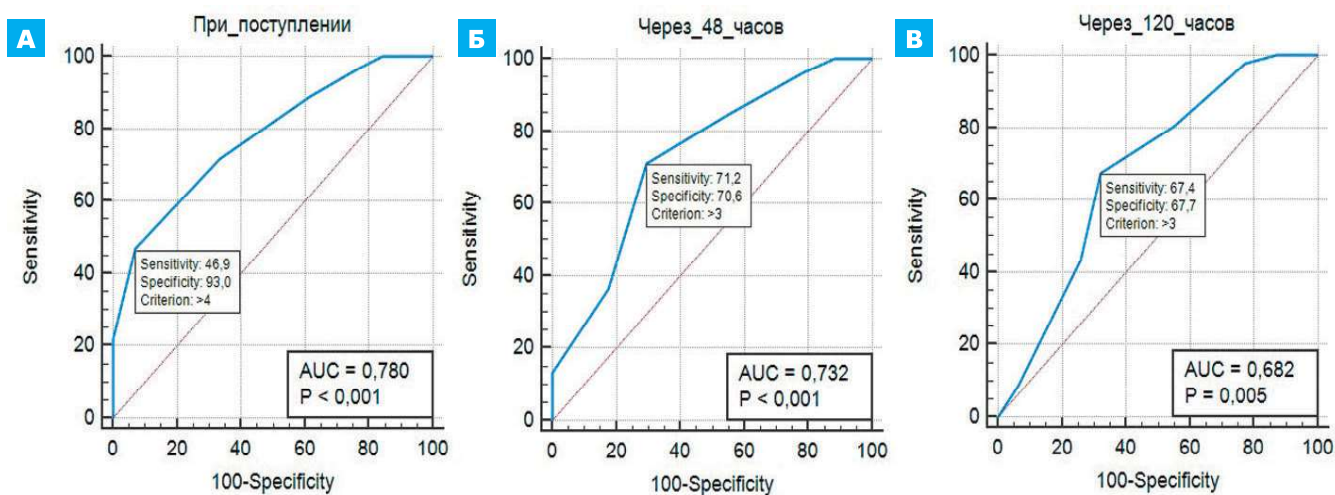
Примечание. Жирным шрифтом выделены значения  $p < 0.05$ . Cut-off – предельные значения, Se – диагностическая чувствительность, Sp – диагностическая специфичность, LR- и LR+ – отношение правдоподобия отрицательного и положительного результатов по характеристическим кривым (ROC), AUC – площадь под ROC-кривой.

Таблица 9

## Клиническая эффективность различных моделей в дифференциальной диагностике сепсиса и тяжелого сепсиса в группах 3 и 4

Модель	Cut-off	Se, %	Sp, %	LR+	LR-	AUC	p
<i>При поступлении 0–24 часа в ОРИТ</i>							
PAPsL	> 4	64.86	77.78	2.92	0.45	0.780	< 0.0001
PCL	> 3	56.76	70.37	1.92	0.61	0.683	0.0055
ACL	≤ 1	27.03	88.89	2.43	0.82	0.553	0.625
PsCL	> 2	37.84	70.37	1.28	0.88	0.557	0.411
<i>Через 48 часов в ОРИТ</i>							
PAPsL	> 3	85.29	55.56	1.92	0.26	0.770	< 0.0001
PCL	> 2	91.18	33.33	1.37	0.26	0.678	0.0204
ACL	≤ 1	23.53	83.33	1.41	0.92	0.511	0.879
PsCL	> 1	73.53	50	1.47	0.53	0.641	0.055
<i>Через 120 часов в ОРИТ</i>							
PAPsL	> 3	96.3	63.16	2.61	0.059	0.830	< 0.0001
PCL	> 1	100	42.11	1.73	0	0.773	0.0001
ACL	> 2	29.63	84.21	1.88	0.84	0.561	0.442
PsCL	> 1	70.37	57.89	1.67	0.51	0.690	0.0124

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения  $p < 0.05$ . Cut-off – предельные значения, Se – диагностическая чувствительность, Sp – диагностическая специфичность, LR- и LR+ – отношение правдоподобия отрицательного и положительного результатов по характеристическим кривым (ROC), AUC – площадь под ROC-кривой.



**Рис. 1. Пример характеристических ROC-кривых модели PAPsL для диагностики сепсиса у пациентов ОРИТ с клиникой инфекционного процесса при поступлении (А), через 48 часов (Б) и на 5-е сутки (В) после поступления в реанимацию**

в группах 1 и 2 (табл. 8) и для дифференциальной диагностики сепсиса и тяжелого сепсиса в группах 3 и 4 (табл. 9).

Для диагностики сепсиса у пациентов, госпитализированных в ОРИТ с клиникой инфекционного процесса, все изучаемые модели показали высокую диагностическую эффективность при оценке состояния больных при поступлении и через 48 часов пребывания в реанимации (площадь под кривой AUC более 0.7), тогда как для дифференциальной диагностики сепсиса и тяжелого сепсиса при стратификации пациентов могут быть полезны модели PAPsL и PCL. Таким образом, включение CRP в алгоритмы диагностики сепсиса у реанимационных больных целесообразно только совместно с определением прокальцитонина. Следует отметить, что комплексное определение PCT, MR-proADM, PSEP и L с использованием балльной оценки согласно пороговым значениям (шкала PAPsL) обладает более высокими значениями чувствительности и специфичности для диагностики и дифференциальной диагностики сепсиса и тяжелого сепсиса, чем определение отдельных маркеров. При значении более 4 баллов по этой шкале вероятность наличия септического состояния у пациентов при поступлении в ОРИТ в 7 раз выше, чем у прочих пациентов. При этом следует отметить, что

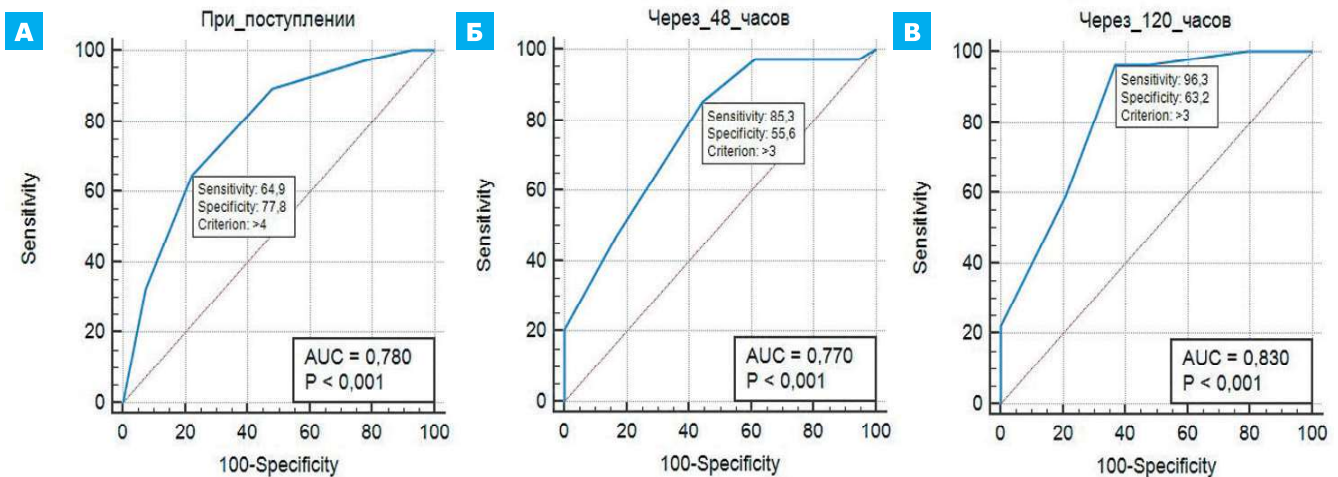
использование этой модели наиболее дорогостоящее среди всех предложенных вариантов.

На рис. 1 и 2 представлены характеристические ROC-кривые модели PAPsL у пациентов, поступивших в ОРИТ с клиникой инфекционного процесса, в трех контрольных точках при динамическом наблюдении.

Наше исследование имело ограничения, было ретроспективным наблюдательным типа «случай – контроль» и ограничено по числу участников. Следует отметить, что для использования пороговых значений балльной оценки концентрации биомаркеров в клинической практике необходимы дополнительные клинические исследования и в итоге создание единого консенсуса по алгоритмам принятия клинических решений с учетом применения наиболее эффективной комбинации биологических маркеров.

## Заключение

Показано преимущество использования комбинации биомаркеров для ранней диагностики сепсиса у пациентов ОРИТ в критическом состоянии с клиникой инфекционного процесса. Изучены диагностические характеристики разработанных мультимаркерных шкал оценки состояния пациентов с расчетом пороговых значений. Показано преимущество использования шкалы балльной оценки PAPsL (PCT + MR-



**Рис. 2.** Пример характеристических ROC-кривых модели PAPsL для дифференциальной диагностики сепсиса и тяжелого сепсиса у пациентов ОРИТ при поступлении (А), через 48 часов (Б) и на 5-е сутки (В) после поступления в реанимацию

proADM + PSEP + L) по сравнению с отдельными маркерами. Исследуемые биомаркеры, особенно при их комбинированном использовании, могут быть эффективны для принятия клинических решений при ведении септических пациентов.

*Конфликт интересов отсутствует.*

## Литература

1. Vincent J. et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units // *JAMA*. – 2009. – V. 302. – P. 2323–2329.
2. Булава Г.В. и др. Динамика маркеров системного воспалительного ответа у пациентов с urgentными состояниями в зависимости от развития сепсиса // *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. – 2018. – Т. 7. – № 1. – С. 13–19. [Bulava G.V. et al. Dynamics of systemic inflammatory response markers in patients with urgent conditions depending on the development of sepsis // *Sklifosovsky Russian Journal of Emergency Medical Care*. – 2018. – V. 7. – № 1. – P. 13–19. In Russian].
3. Angeletti S. et al. Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis // *Clin Chem Lab Med*. – 2013. – V. 51. – № 5. – P. 1059–1067.
4. Angeletti S. et al. Procalcitonin, MR-proadrenomedullin, and cytokines measurement in sepsis diagnosis: advantages from test combination // *Dis Markers*. – 2015. – V. 2015. – P. 951532.
5. Dellinger R.P. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 // *Intensive Care Med*. – 2013. – V. 39. – № 2. – P. 165–228.
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга. – СПб.: Общество специалистов по сепсису. – 2016. – С. 94. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of severe sepsis and septic shock in medical institutions of St. Petersburg. – St. Petersburg: Society of Sepsis Specialists. – 2016. – P. 94. In Russian].
7. Povoia P. et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis // *Intensive Care Med*. – 1998. – V. 24. – № 10. – P. 1052–1056.
8. Archer N. et al. An evaluation of the clinical utility of C-reactive protein and antibiotic use in patients undergoing major head and neck reconstructive surgery with outcome assessment // *Oral Maxillofac Surg*. – 2021. – P. 1–7.
9. Pyvoa P. et al. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study // *Crit Care*. – 2011. – V. 15. – № 4. – P. 1–10.