

Значение биохимических маркеров воспаления в диагностике инфекционных осложнений у гематологических больных

Дубинина Ю.Н., Саржевский В.О., Мельниченко В.Я.

**Клиника гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова
Москва, 2018г.**

Нейтрофил



Нейтропеническая лихорадка (НЛ) - самое частое проявление инфекционного процесса у гематологических пациентов при проведении ВДХТ с последующей ТГСК

- Частота встречаемости - до 88 % больных в период нейтропении
- Микробиологическое подтверждение инфекционного процесса не более, чем у 40 % пациентов
- У 20 % течение нейтропенического периода может осложниться развитием полибактериальной инфекции
- По данным CIBMTR риск летального исхода от инфекции у пациентов со злокачественными лимфомами при проведении ВДХТ может достигать 4-5 % у пациентов в ремиссии и до 10 % - в стабилизации

Нейтропеническая лихорадка

ИССЛЕДОВАТЕЛЬ	ЛИХОРАДКА (°С)	НЕЙТРОПЕНИЯ ($\times 10^9/\text{л}$)
Институт рака в Британской Колумбии, Канада (2003) [Lyman]	$\geq 38,3$	АЧН $< 0,5$
Японская рабочая группа по изучению НЛ (2005) [Jun, Tamura]	$\geq 38,0$ при однократном измерении в ротовой полости или наружном слуховом проходе или $\geq 37,5$ при однократном измерении в аксиллярной области	АЧН $< 0,5$ или $< 1,0$ у пациентов с ожидаемым ухудшением состояния
Европейское сообщество медицинских онкологов (ESMO, 2010) [ESMO]	$\geq 38,5$ при измерении в ротовой полости или $\geq 38,0$ в двух последующих измерениях в течение 2 часов	АЧН $< 0,5$ или ожидаемое снижение нейтрофилов $< 0,5$
Национальная комплексная сеть по лечению рака (NCCN, 2011) [NCCN]	$\geq 38,3$ при измерении в ротовой полости или $\geq 38,0$, сохраняющаяся в течение 1 часа	АЧН $< 0,5$ или $< 1,0$ с ожидаемым дальнейшим снижением показателя ближайшие 48 часов
Американское сообщество по инфекционным болезням (IDSA, 2011) [IDSA]	$\geq 38,3$ при измерении в ротовой полости или $\geq 38,0$, сохраняющаяся в течение 1 часа	АЧН $< 0,5$ или ожидаемое снижение нейтрофилов ближайшие 48 часов
Bugs & Drugs, 2012 [Blondel-Hill]	$\geq 38,3$ при измерении в ротовой полости или $\geq 38,0$, сохраняющаяся в течение 1 часа	АЧН $< 0,5$

СИНДРОМ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ (CCBP, SIRS)

- Синдром системной воспалительной реакции (CCBP) – ответная системная реакция организма на агрессивные факторы: травма, инфекция, операция. Нельзя исключать, что триггерным фактором развития данной реакции может явиться и тканевая гипоксия.
- Т тела выше 38°C или ниже 36°C;
- Частота сердечных сокращений выше 90 ударов в минуту;
- Частота дыхательных движений выше 20 в минуту;
- $PaCO_2 < 32$ мм рт. ст.;
- Лейкоцитоз периферической крови выше 12×10^9 /л или лейкопения ниже 4×10^9 /л, или наличие 10% и более незрелых форм.

Bone et al., 1991

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al: [The Sepsis Definitions Task Force The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock \(Sepsis-3\)](#). (JAMA, February 23, 2016, Vol 315, No. 8).



Сепсис - жизнеугрожающая острая органная дисфункция, возникающая в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию [Руднов, Кулабухов, 2016г.; Singer M 2016].

Септический шок рассматривается как вариант течения сепсиса, для которого характерна циркуляторная недостаточность: артериальная гипотония, уровень лактата более 2 ммоль/л, введение вазопрессоров для поддержания среднего АД более 65 мм рт. ст., несмотря на проводимую инфузионную терапию

КОНЦЕПЦИЯ СЕПСИСА

- Сепсис – экстренная ситуация
- Основная причина смерти от инфекции в случае неадекватного или несвоевременного лечения
- Синдром, сформированный патогеном и организмом, "эволюционирующий" во времени
- Не регулируемый ответ организма и органная дисфункция
- Индуцированная органная дисфункция может быть скрытой, однако её всегда необходимо учитывать у всех пациентов с инфекцией
- В случае, если инфекция не распознана вовремя, то клиническая картина развивается с органной дисфункцией
- Любая органная дисфункция, причина которой не выявлена, должна рассматриваться как дисфункция на фоне сепсиса
- Клинический и биологический фенотип сепсиса изменяется в зависимости от заболевания, сопутствующей патологии и полученной терапии
- Некоторые инфекции могут вызывать изолированную дисфункцию органа или системы без генерализации процесса

Группы риска инфекционных осложнений

Группа высокого риска:

- ожидаемая длительная нейтропения > 7 суток
- тяжелая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов после цитотоксической терапии < $0,1 \times 10^9$ /л)
- нестабильное состояние (артериальная гипотензия, пневмония, впервые выявленный абдоминальный болевой синдром)
- курильщики
- сопутствующая патология (ХОБЛ, неврологическая патология)
- тип рака (острый лейкоз)
- объем перенесенной химиотерапии (трансплантация костного мозга)
- менее 21 балла по шкале MASCC

Группа низкого риска:

- ожидаемая длительность нейтропии < 7 суток
- клиническая стабильность пациента
- отсутствие сопутствующей патологии
- более 21 балла по шкале MASCC

Биохимические маркеры воспаления

Биохимические маркеры воспаления (биомаркеры) – это биологическая особенность, которую можно измерить, с приемлемой точностью и воспроизводимостью, и использовать в качестве индикатора физиологического и патологического процессов или активности медицинского вмешательства.

(The U.S. National Institute of Health and the European Medicines Agency)



SMART:

- Чувствительный и специфичный – sensitive & specific;
- Измеряемый – measurable;
- Доступный – available & affordable;
- Воспроизводимый – responsive & reproducible;
- Своевременный – timely

Support Care Cancer (2011) 19:1593–1600 DOI 10.1007/s00520-010-0987-6

The diagnostic value of CRP, IL-8, PCT, and sTREM-1 in the detection of bacterial infections in pediatric oncology patients with febrile neutropenia

Karin G. E. Miedema & Eveline S. J. M. de Bont & Rob F. M. Oude Elferink & Michel J. van Vliet & Claudi S. M. Oude Nijhuis & Willem A. Kamps & Wim J. E. Tassin

Table 3 Sensitivity and specificity for CRP, IL-8, and PCT at presentation of febrile neutropenia ($t=0$) and after 24–48 h ($t=24-48$) to distinguish bacterial infection from other causes of fever

	AUC (95% CI)	Cut-off	Sensitivity ($t=0$)	Specificity ($t=0$)	Sensitivity ($t=24-48$)	Specificity ($t=24-48$)
CRP	0.609 (0.392–0.826)	40 mg/l	69%	62%	100%	42%
IL-8	0.807 (0.644–0.970)	60 ng/l	92%	54%	100%	57%
PCT	0.840 (0.710–0.970)	0.25 ng/ml	79%	77%	100%	53%

AUC area under the curve; CI confidence interval

Table 4 Comparison of combinations of IL-8, PCT, and CRP, and their sensitivity and specificity in distinguishing bacterial infection from other causes of fever at presentation with febrile neutropenia

	Bacterial infection	No bacterial infection	<i>P</i> value	Sensitivity	Specificity
IL-8>60 and/or PCT>0.25	14/14	14/29	0.001	100%	52%
IL-8>60 and/or CRP>40	12/13	17/28	0.041	92%	39%
PCT>0.25 and/or CRP>40	13/14	15/29	0.016	93%	48%

Support Care Cancer (2015) 23:2863–2872 DOI 10.1007/s00520-015-2650-8

Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis

Chun-Wei Wu & Jiunn-Yih Wu & Chun-Kuei Chen & Shiau-Ling Huang & Shou-Chien Hsu & Meng-tse Gabriel Lee & Shy-Shin Chang & Chien-Chang Lee

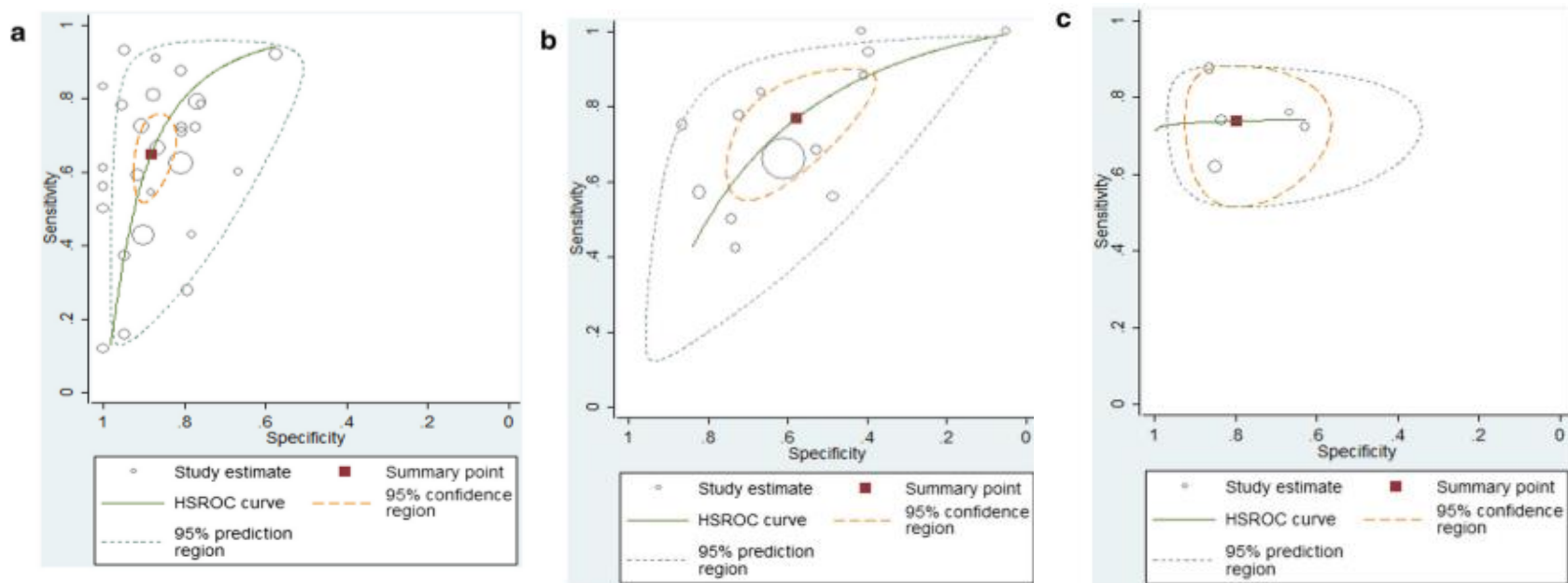


Fig. 3 Receiver operating curve analysis of PCT (a), CRP (b), or IL-6 (c) for the detection of systemic bacterial infection among patients with FN. Summary receiver operating characteristic (SROC) curve: *solid line*; bivariate summary estimate: *solid square*; 95 % confidence ellipse: *inner dashed line*; 95 % prediction ellipse: *outer dotted line*. Symbol area is proportional to study size

Diagnostic Value Of Serum Level Of Soluble CD14-Subtype In Febrile Neutropenia In Patients With Hematologic Disorders

Hideo Koh, M.D., Ph.D.*¹, Hirohisa Nakamae, MD, PhD*¹, Mizuki Aimoto, M.D.*¹, Takako Katayama*¹, Asao Hirose, M.D., Ph.D.*¹, Mika Nakamae, M.D., Ph.D.*¹, and Masayuki Hino, MD, PhD²

- Цель исследования: определить диагностическую важность sCD14 у пациентов с гематологическими заболеваниями, с нейтропенической лихорадкой после высокодозной химиотерапии и/или аутологичной трансплантацией костного мозга в период с ноября 2010г. по февраль 2012г.

43 пациента, фебрильных эпизодов - 75

<u>Категории пациентов:</u>		<u>Группы пресепсина</u>
Острый лейкоз – 56%	• Пациенты после химиотерапии – 65%	1 группа – 12 образцов – группа контроля
МДС – 9%	• После <u>аутоТГСК</u> – 1%	2 группа – 25 образцов – группа, в которой <u>пресепсин</u> определяли в первый эпизод лихорадки
НХЛ – 16%	• После <u>аллоТГСК</u> – 24%	
<u>Другие гемобластозы</u> – 19%		

Медиана пресепсина 2 группы была больше ($p < 0,001$)

Цели исследования

- Определение диагностической и прогностической ценности пресепсина (ПСП), прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка (С-РБ) как маркеров инфекции у больных ЗЛ при проведении ВДХТ с ауто-ТГСК
- Определение маркера воспаления, свидетельствующего об эффективности проводимой антибактериальной терапии

Дизайн исследования

Оценка прогностической значимости трех маркеров воспаления:

- пресепсина (ПСП)
- прокальцитонина (ПКТ)
- С-реактивного белка (СРБ)

Точки контроля динамики маркеров:

- День госпитализации (ДГ)
- Д+1
- Д+3
- Д+7
- Д+13

Группы больных в зависимости от развития инфекционных осложнений

Группа 1
пациенты без инфекционных осложнений

Группа 2
пациенты с развитием инфекционных осложнений

Материалы и методы

100 пациентов

Характеристики	N
Лимфома Ходжкина	41
Неходжкинские лимфома	27
Множественная миелома	32
Женщины	51
Мужчины	49
Медиана возраста	41 (18–66 лет)
Режимы кондиционирования	CBV, BEAM, BeEAC, мелфалан

Группа 1 (пациенты без инфекционных осложнений) – 31 больной

Группа 2 (с развитием инфекционных осложнений) – 69 больных

Медиана развития нейтропенической лихорадки – 5,5 дней

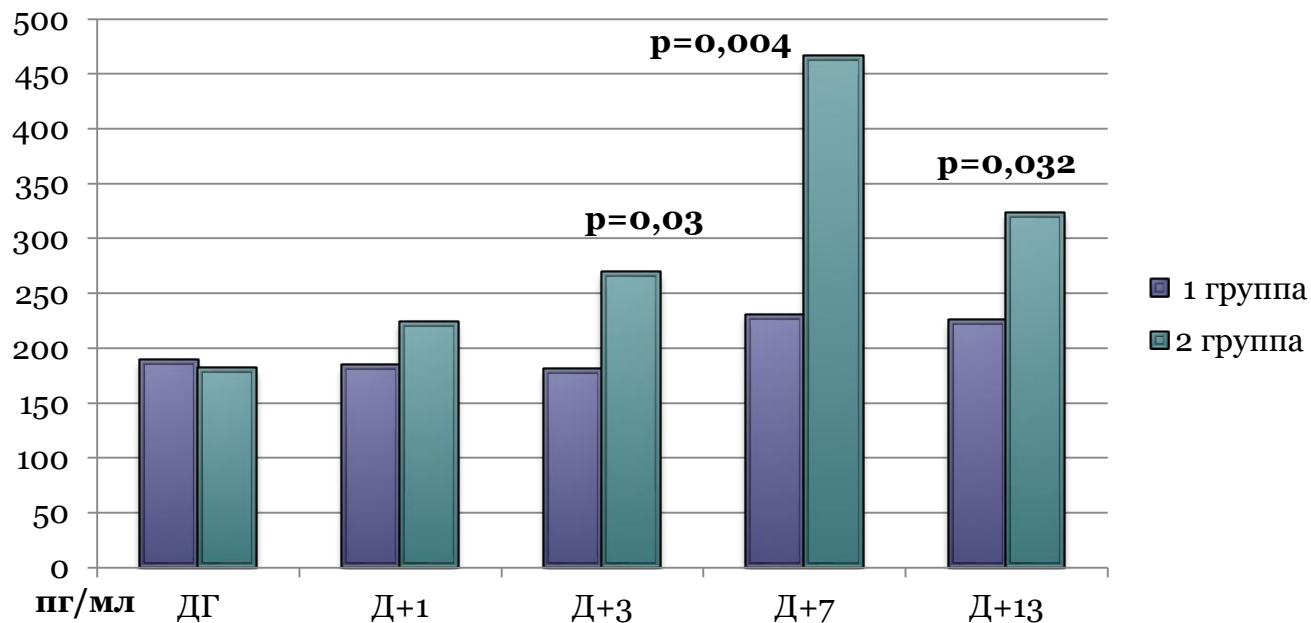
Результаты: пресепсин

Значимые отличия по уровню ПСП между группами с инфекционными осложнениями и без таковых (табл. 1, рис. 1) были выявлены на 3, 7, и 13 дни после аутоТГСК

Таблица 1. Сравнение динамики ПСП в группах 1 и 2

Дни исследования	1 группа	2 группа	t-знач.	p	N набл.	N набл.
ДГ	188,97	181,09	0,341	0,73	31	67
Д+1	184,09	223,83	-1,30	0,194	31	69
Д+3	180,6	268,9	-2,19	0,03	27	64
Д+7	230,43	465,8	-2,95	0,004	31	69
Д+13	225,38	322,2	-2,17	0,032	31	69

Рис. 1. Динамика уровня ПСП (среднее значение, пг/мл) у больных 1 и 2 группы при проведении трансплантации



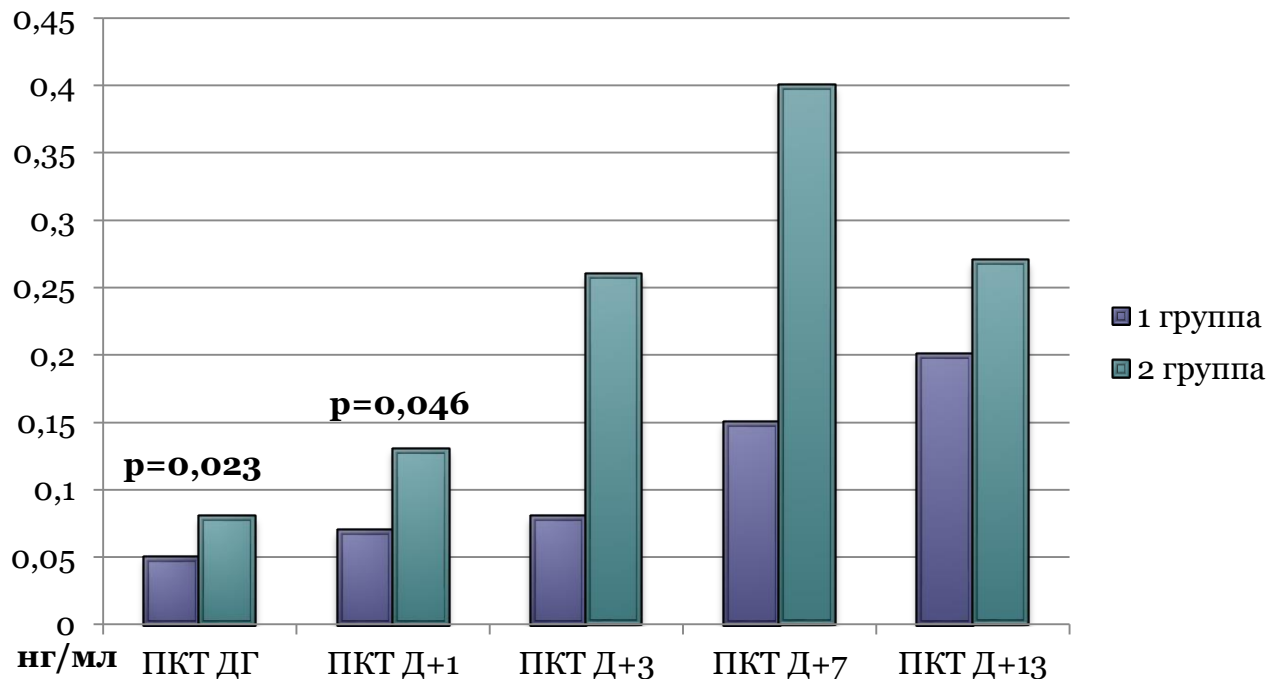
Результаты: прокальцитонин

Таблица 2. Сравнение динамики ПКТв группах 1 и 2

Дни исследования	1 группа	2 группа	t-знач.	p	N набл.	N набл.
ПКТ ДГ	0,05	0,08	-2,32	0,023	31	69
ПКТ Д+1	0,07	0,13	-2,02	0,046	31	69
ПКТ Д+3	0,08	0,26	-0,94	0,35	27	64
ПКТ Д+7	0,15	0,40	-1,31	0,19	31	69
ПКТ Д+13	0,2	0,27	-0,77	0,44	31	69

В отличие от ПСП, при анализе ПКТ значимые различия между группами были выявлены в ДГ и на Д+1. На Д+3, Д+7 и на Д+13 статистически значимых отличий не было (табл. 2, рис. 2)

Рис. 2. Динамика уровня ПКТ (среднее значение, нг/мл) у больных 1 и 2 группы при проведении трансплантации



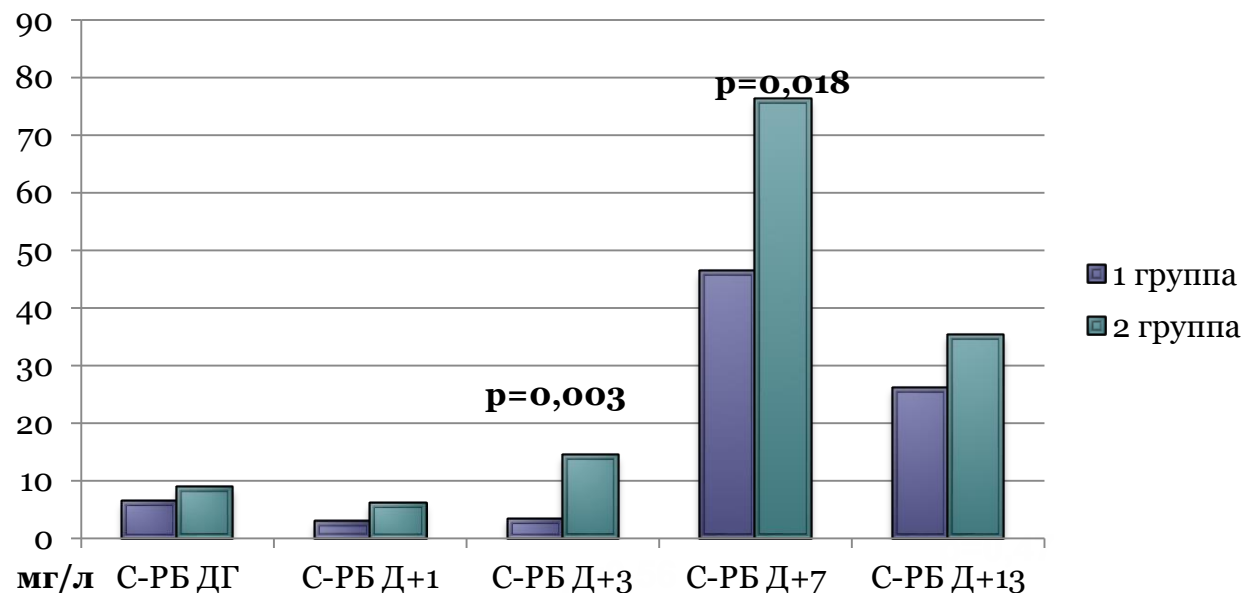
Результаты: С-реактивный белок

Таблица 3. Сравнение динамики С-РБ в группах 1 и 2

Дни исследования	1 группа	2 группа	t-знач.	p	N набл.	N набл.
С-РБ ДГ	6,37	8,72	-0,83	0,41	31	69
С-РБ Д+1	2,80	5,98	-1,46	0,147	31	69
С-РБ Д+3	3,32	14,34	-3,04	0,003	27	64
С-РБ Д+7	46,27	76,2	-2,42	0,018	31	69
С-РБ Д+13	26,09	35,25	-1,34	0,184	31	69

Значимые отличия в динамике уровня С-РБ определялись между группами на Д+3 и на Д+7. (табл. 3, рис. 3). Различие на Д+3 может также свидетельствовать о прогностической значимости С-РБ

Рис.3. Динамика уровня С-РБ (среднее значение, мг/л) у больных 1 и 2 группы при проведении трансплантации



ПРОТОКОЛ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ФГБУ “НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИМ. Н.И.ПИРОГОВА”

Использование прокальцитонина для принятия решения об отмене
антимикробной терапии

Уровень ПКТ	<0,25 нг/мл или снижение на >90% от исходного уровня	<0,5 нг/мл или снижение на >80% от исходного уровня	$\geq 0,5$ нг/мл	>1 нг/мл
Рекомендации	Отмена терапии настоятельно рекомендуется	Отмена рекомендуется (кроме пневмонии)	Отмена не рекомендуется	Отмена настоятельно не рекомендуется

Биохимические маркеры в оценке эффективности антибактериальной терапии

1. Какие биохимические маркеры наиболее эффективны для оценки антибактериальной терапии?
2. Какова их потенциальная роль в принятии решений о проведении и завершении антибактериальной терапии?

Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review II: clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy

Jean-Pierre Quenot, Charles-Edouard Luyt, Nicolas Roche, Martin Chalumeau, Pierre-Emmanuel Charles, Yann-Eric Claessens, Sigismond Lasocki, Jean-Pierre Bedos, Yves Péan, François Philippart, Stéphanie Ruiz, Christele Gras-Leguen, Anne-Marie Dupuy, Jérôme Pugin, Jean-Paul Stahl, Benoit Misset, Rémy Gauzit and Christian Brun-Buisson

Annals of Intensive Care 2013;33:21

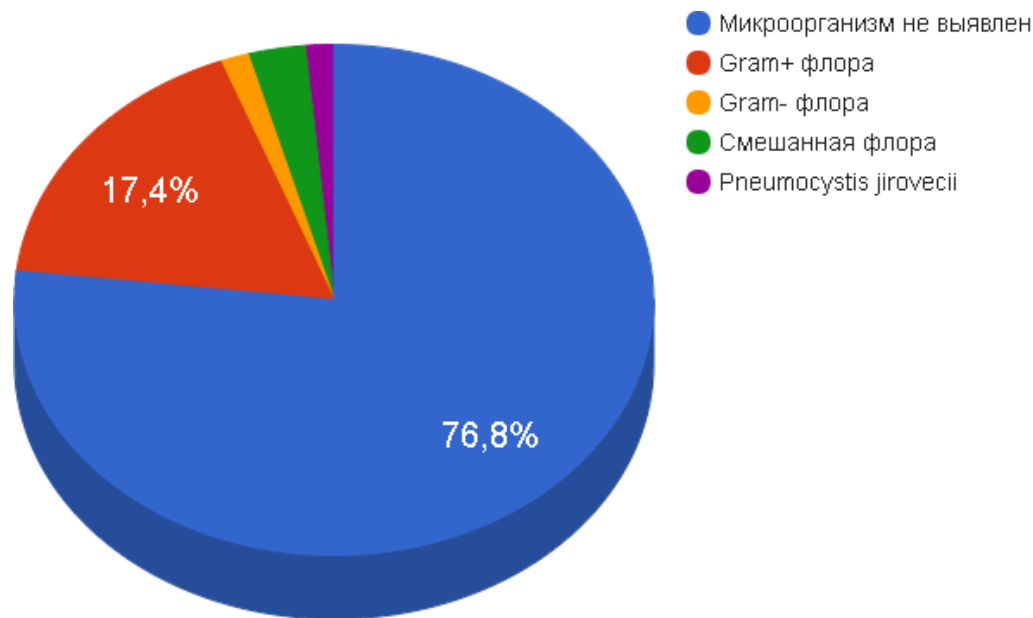
DOI: 10.1186/2110-5820-3-21 © Quenot et al.; licensee Springer. 2013

Received: 15 May 2013 Accepted: 8 June 2013 Published: 8 July 2013

- данные литературы с 2000 г. по декабрь 2012 г.
- исследования, в которых включено не менее 50 пациентов
- биомаркеры, доступные для применения в лабораториях клиник
- С-реактивный белок: проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование в детской группе, остальные исследования сравнивали группу контроля с исторической группой
- С-РБ не может применяться в качестве маркера для оценки длительности антибактериальной терапии
- Прокальцитонин - чаще применяется для оценки длительности антибактериальной терапии (4 исследования с общим количеством пациентов более 900)
- пресепсин - наиболее чувствительный и специфичный метод в оценке ССВР от сепсиса

Результаты бактериологических посевов пациентов из группы 2

Результаты посевов	N
Микроорганизм не выявлен	53
Gram+ флора	12
Gram- флора	1
Смешанная флора	2
Pneumocystis jirovecii	1



Результаты

Группа 2 - группа инфекционных осложнений

Группа А - пациенты, у которых антибактериальная терапия была «эффективна» - развивался быстрый клинический ответ, смены антибиотиков не требовалось (n=45)

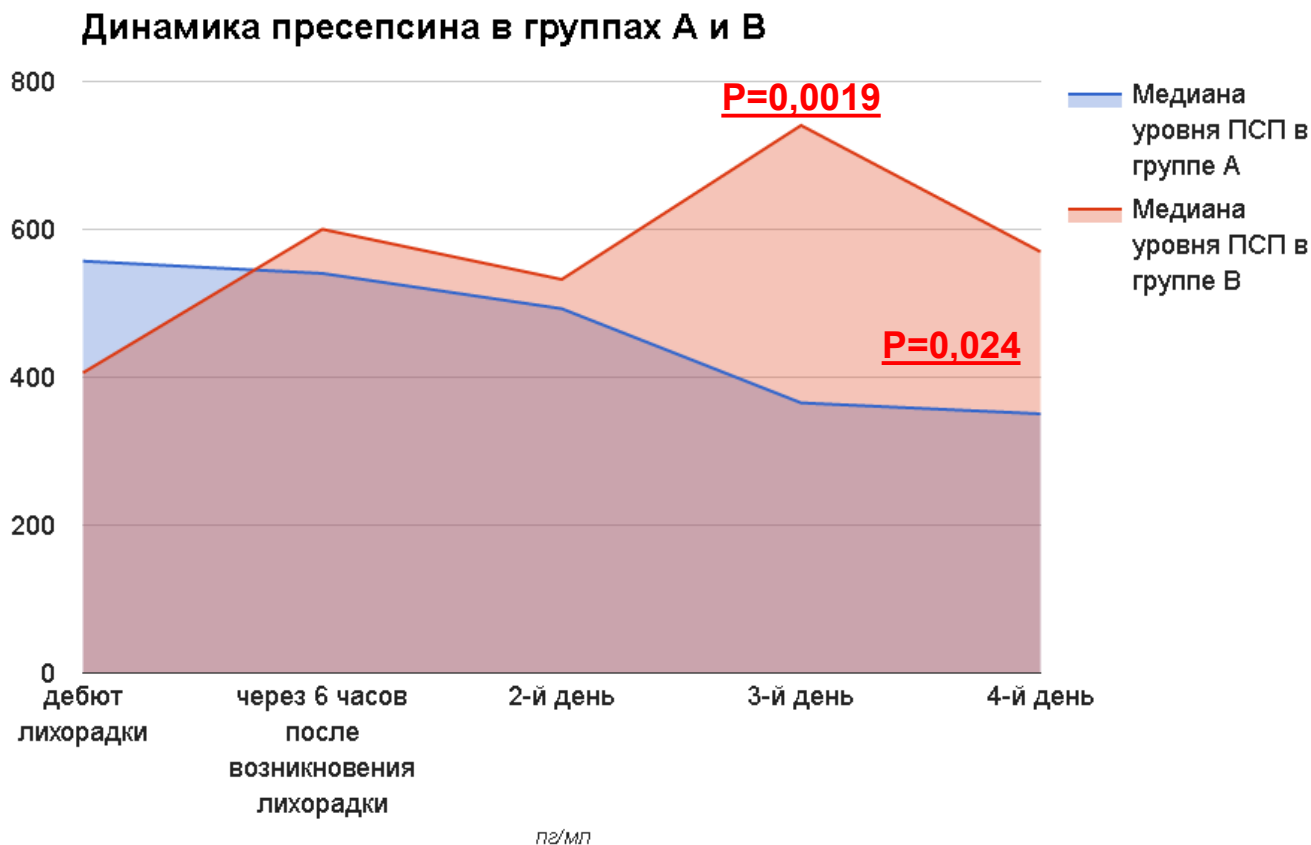
Группа В – пациенты с «неэффективной» антибактериальной терапией - отсутствие клинического ответа, требовалась смена антибактериальных препаратов (n=24)

Результаты

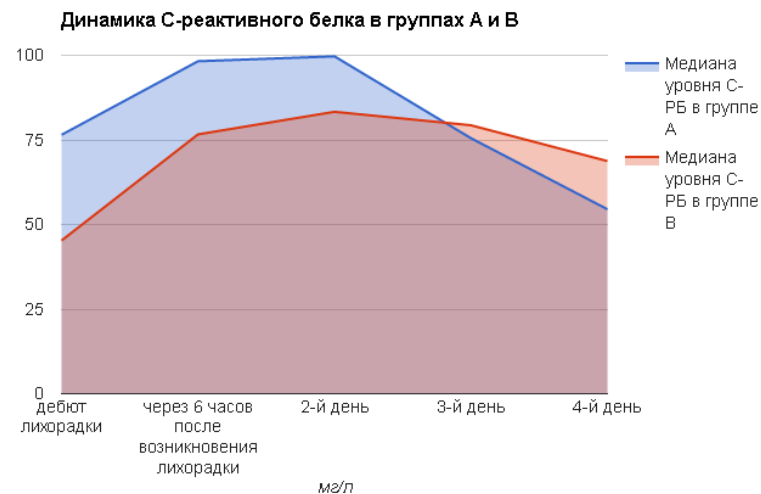
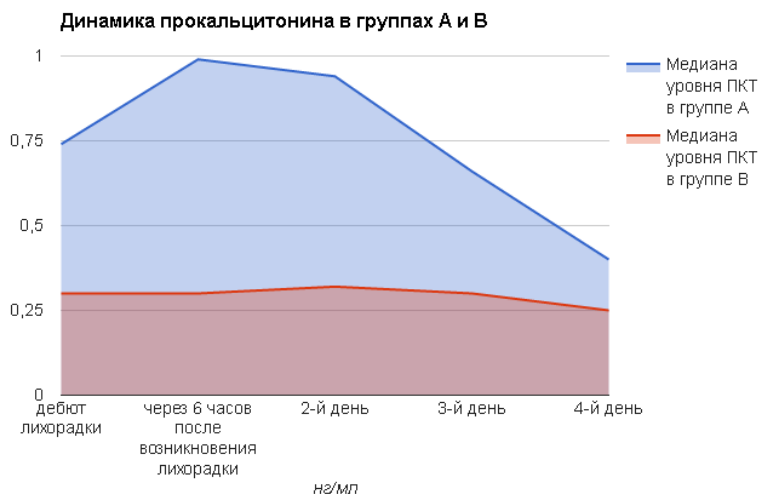
Маркер, дни исследования	Среднее значение маркера в группе А	Среднее значение маркера в группе В	p
ПСП, дебют лихорадки,	557	406	0,296
ПСП, через 6 часов	540,4	600,1	0,71
ПСП, на 2-й день	492,7	532,3	0,78
ПСП, на 3-й день	365,3	740,6	<u>0,0019</u>
ПСП, на 4-й день	350,5	569,7	<u>0,024</u>
ПКТ, дебют лихорадки	0,74	0,3	0,5
ПКТ, через 6 часов	0,99	0,3	0,32
ПКТ, на 2-й день	0,94	0,32	0,31
ПКТ, на 3-й день	0,66	0,3	0,34
ПКТ на 4-й день	0,4	0,25	0,41
С-РБ, дебют лихорадки	76,5	45,26	0,22
С-РБ, через 6 часов	98,24	76,63	0,278
С-РБ, на 2-й день	99,69	83,3	0,42
С-РБ, на 3-й день	75,5	79,32	0,78
С-РБ, на 4-й день	54,5	68,74	0,28

Результаты (1)

Значимая разница в динамике пресепсина отмечалась на 3-й день после начала антибактериальной терапии: 365,3 пг/мл в группе А и 750,6 пг/мл в группе В ($p=0,0019$). Также разница в динамике маркера была выявлена и на 4-й день приема антибактериальной терапии: 350,5 пг/мл и 569,7 пг/мл, соответственно ($p=0,024$)



Результаты (2)



Прокальцитонин и С-реактивный белок не продемонстрировали существенной разницы между группами А и В ни в один день исследования

Анализ данных показал, что только пресепсин значительно снижается в группе больных с «эффективной» антибактериальной терапией

Заключение

- ▶ Анализ динамики биохимических маркеров инфекционных осложнений (С-РБ, ПКТ и ПСП) у больных лимфомами после ВДХТ с ауто-ТГСК показал, что ПСП имеет наибольшее значение в диагностике и прогнозе инфекций
- ▶ ПСП является единственным маркером, свидетельствующим об эффективности антибактериальной терапии у больных при проведении ВДХТ с ауто-ТГСК