Клиническая онкогематология. 2017;10(1):113–9
ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

Clinical oncohematology. 2017;10(1):113–9
ONCO clinical HEMATOLOGY

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Диагностическое и прогностическое значение биохимических маркеров инфекционных осложнений высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях

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

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203

РЕФЕРАТ

Цель. Определение диагностической и прогностической ценности С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) и пресепсина (ПСП) у больных со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями после высокодозной химиотерапии и аутоТГСК.

Методы. В исследование включено 28 пациентов (20 женщин и 8 мужчин; 12 — лимфома Ходжкина, 6 — неходжкинские лимфомы, 10 — множественная миелома). Медиана возраста пациентов составила 40 лет (диапазон 23–66 лет). Кондиционирование проводилось по схемам CBV, BEAM, мелфалан — 200 мг/м^2. ПСП, ПКТ и СРБ определяли в день госпитализации (ДГ), Д+1, Д+3, Д+7 и непосредственно в день выписки из стационара (ДВ). В зависимости от наличия инфекционных осложнений больные были разделены на две группы: 1-я — без инфекционных осложнений (n = 12); 2-я — с инфекционными осложнениями (n = 16). Во 2-й группе у 15 больных имели место нейтропеническая лихорадка (НЛ) или синдром системной воспалительной реакции, а у 1 больной развился сепсис.

Результаты. Медиана (диапазон) времени возникновения НЛ составила 5,5 дня. Медиана СРБ в ДГ и ДВ в 1-й группе составила 2,25 (0,6–20,4) и 14,85 (3,7–50) мг/л соответственно (p = 0,001), а во 2-й — 3,2 (0,2–53) и 19,7 (5,1–152,2) мг/л (p = 0,025). Сравнение показателей СРБ по дням исследования между 1-й и 2-й группой не выявило значимых отличий ни в одной из точек анализа. Отмечалось значимое повышение ПКТ после выполнения аутоТГСК как в 1-й, так и во 2-й группе. Медиана (диапазон) ПКТ в ДГ и ДВ в 1-й группе составила 0,023 (0,02–0,112) и 0,07 (0,02–0,356) нг/мл соответственно (p = 0,04), во 2-й группе — 0,039 (0,02–0,158) и 0,106 (0,045–3,67) нг/мл (p = 0,001). Сравнение показателей ПКТ по дням исследования между 1-й и 2-й группой также не выявило значимых отличий. В ДГ медиана (диапазон) уровня

COMPLICATIONS OF ANTITUMOR TREATMENT

Diagnostic and Prognostic Value of Biochemical Markers of Infectious Complications of High-Dose Therapy with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphoproliferative Diseases

VO Sarzhevskii, YuN Dubinina, VYa Mel'nichenko

NI Pirogov National Medical and Surgical Center under the Ministry of Health of the Russian Federation, 70 Nizhnyaya Pervomaiskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203

ABSTRACT

Aim. To evaluate diagnostic and prognostic value of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and presepsin (PSP) in patients with malignant lymphoproliferative disorders after a high-dose chemotherapy and auto-HSCT.

Methods. 28 patients were included in the study (20 women and 8 men; 12 of them with Hodgkin's lymphoma, 6 with non-Hodgkin's lymphomas, and 10 with multiple myeloma). The median age was 40 years (23–66 years). The conditioning regimens were CBV, BEAM or melphalan 200 mg/m^2. PSP, PCT and CRP levels were evaluated on the day of admission (DA), D+1, D+3, D+7 and on the day of discharge (DD). Depending on the presence of infectious complications, the patients were divided into 2 groups: group 1 — patients without complications (n = 12), group 2 — patients with complications (n = 16). In group 2 there were 15 patients with febrile neutropenia (FN) and 1 with sepsis.

Results. The median (range) of FN development was 5.5 days. Median CRP level on the DA and the DD in group 1 was 2.25 mg/l (0.6–20.4) and 14.85 mg/l (3.7–50), respectively (p = 0.001), while in group 2 it was 3.2 mg/l (0.2–53) and 19.7 mg/l (5.1–152.2), respectively (p = 0.025). However, CRP did not significantly differ between groups 1 and 2 at any point of analysis. The study also demonstrated a significant increase in the PCT levels in both groups after allo-HSCT. Median PCT level on the DA and the DD in group 1 was 0.023 ng/ml (0.02–0.112) and 0.07 ng/mL (0.02–0.356), respectively (p = 0.04), and in group 2 — 0.039 ng/ml (0.02–0.158) and 0.106 ng/mL (0.045–3.67), respectively (p = 0.001). Comparison of PCT levels on study days demonstrated no significant difference between groups. On the DA the median PSP level in group 1 was 166.5 pg/ml (77.2–476), on the DD it was 199 pg/ml (90–298) (p = 0.78). Median PSP levels in group 2 on the DA (129 pg/ml, range 84.2–501) and also on the DD (288.5 pg/ml, range 83.4–1345) were significantly different (p = 0.03). In the comparative analysis of PSP in groups

ПСП в 1-й группе составила 166,5 (77,2–476) пг/мл, а в ДВ — 199 (90–298) пг/мл (p = 0,78). Во 2-й группе медиана ПСП в ДГ (129 пг/мл; диапазон 84,2–501 пг/мл) значимо отличалась от медианы в ДВ (288,5 пг/мл; диапазон 83,4–1345 пг/мл) (p = 0,03). При сравнении изменений ПСП в 1-й и 2-й группах не было отмечено значимых отличий по уровню маркера в ДГ и Д+1. Значимые отличия в уровне ПСП между анализируемыми группами были получены в Д+3, Д+7 и ДВ.

Заключение. Полученные предварительные данные показали, что ПСП может служить наиболее чувствительным маркером инфекционных осложнений у больных со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, которым выполнена аутоТГСК.

Ключевые слова: высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, инфекция, пресепсин, прокальцитонин, С-реактивный белок.

Получено: 28 июля 2016 г.
Принято в печать: 10 декабря 2016 г.

Для переписки: Владислав Олегович Саржевский, канд. мед. наук, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203; тел.: +7(495)603-72-18; e-mail: vladsar@pochta.ru

Для цитирования: Саржевский В.О., Дубинина Ю.Н., Мельниченко В.Я. Диагностическое и прогностическое значение биохимических маркеров инфекционных осложнений высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях. Клиническая онкогематология. 2017;10(1):113–9.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-113-119

1 and 2, there were no significant differences on the DA and on the D+1. Significant difference in PSP levels between the analyzed groups was on the D+3, D+7 and on the DA.

Conclusion. The preliminary data showed that PSP is the most sensitive marker of infectious complications in patients with lymphoproliferative diseases after auto-HSCT.

Keywords: high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cells transplantation, infection, presepsin, procalcitonin, C-reactive protein.

Received: July 28, 2016
Accepted: December 10, 2016

For correspondence: Vladislav Olegovich Sarzhevskii, PhD, 70 Nizhnyaya Pervomaiskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203; Tel: +7(495)603-72-18; e-mail: vladsar@pochta.ru

For citation: Sarzhevskii VO, Dubinina YuN, Mel'nichenko VYa. Diagnostic and Prognostic Value of Biochemical Markers of Infectious Complications of High-Dose Therapy with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphoproliferative Diseases. Clinical oncohematology. 2017;10(1):113–9 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-113-119

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные осложнения являются одной из самых актуальных проблем высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). В настоящее время именно инфекция рассматривается как главная причина смертности после проведенной трансплантации [1]. Подавляющее число инфекционных осложнений связано с бактериальной инфекцией, намного реже встречаются вирусная и грибковая инфекции. Нейтропеническая лихорадка (НЛ) — самое частое проявление инфекционного процесса у больных после ВДХТ и аутоТГСК. Частота этого осложнения составляет 64,2–79,0 % [2–4]. Локализованная инфекция, сепсис и септический шок встречаются значительно реже [4].

Из-за глубокой нейтропении и имеющегося иммунодефицита, обусловленного предшествующим трансплантации лечением, инфекция, начинаясь с НЛ, достаточно быстро может трансформироваться в более тяжелые проявления — сепсис и септический шок. Этот неблагоприятный сценарий служит причиной перевода пациента в отделение реанимации, проведения дорогостоящего и, в ряде случаев, безуспешного лечения, заканчивающегося летальным исходом. В связи с этим особую актуальность приобретает разработка моделей раннего прогноза инфекционных осложнений ВДХТ и аутоТГСК.

К настоящему времени известен ряд факторов, наличие которых может позволить предположить более высокий риск инфекционных осложнений у пациентов, которым выполнена трансплантация костного мозга или периферических стволовых клеток. Это прежде всего тип трансплантации: при аллогенной, особенно неродственной, риск летального исхода, в т. ч. связанного с инфекцией, значимо выше [4]. Пожилой возраст также относится к отягощающим факторам [4]. Что же касается только аутоТГСК, то наиболее перспективными предикторами ранних инфекционных осложнений в настоящее время считаются биохимические маркеры, такие как С-реактивный белок, прокальцитонин и пресепсин.

С-реактивный белок (СРБ) был одним из первых биохимических маркеров инфекционных осложнений, в т. ч. и у пациентов, которым выполнена трансплантация костного мозга. Еще в 90-е годы прошлого столетия было отмечено, что СРБ может использоваться для проведения дифференциального диагноза между инфекцией и острой формой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) у реципиентов аллогенного костного мозга [5]. Маркер был значимо выше в случаях развития инфекции по сравнению с острой РТПХ. В дальнейших исследованиях показана прогностическая значимость СРБ. Так, в одной из работ, опубликованных в 2000 г., показатель СРБ > 100 мг/л коррелировал с плохим прогнозом у пациентов после

трансплантации, переведенных в отделение реанимации с диагнозами «сепсис» или «полиорганная недостаточность» [6]. K. Yonemori и соавт., исследуя СРБ, напротив, не увидели прогностического значения маркера [7]. Позже, в 2009 г., группой финских исследователей было также высказано предположение, что повышение СРБ в большей степени сопровождается развитием инфекции, нежели является предиктором ее развития [8].

Прокальцитонин (ПКТ) в настоящее время рассматривается как один из основных маркеров сепсиса. Первое сообщение о ПКТ как о маркере сепсиса было опубликовано в 1993 г. [9], но повсеместную популярность маркер приобрел уже в XXI в. [10]. В настоящее время в большинстве клиник мира исследование ПКТ является обязательным при подозрении на сепсис. ПКТ рассматривается как ранний маркер инфекционных осложнений и у онкологических пациентов, как при солидных новообразованиях, так и опухолях кроветворной и лимфоидной тканей [11]. Кроме того, имеются немногочисленные данные о диагностической и прогностической ценности ПКТ как маркера инфекционных осложнений у онкогематологических больных в период нейтропении, в т. ч. и после ВДХТ с аутоТГСК [12–14]. В одном из исследований, включавшем 52 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, находившихся в нейтропении, авторы сравнивали диагностическую ценность ПКТ и СРБ [12]. Сравнение выполняли в двух группах больных: 1-я — больные с тяжелой системной инфекцией (лихорадка + грамположительная гемокультура, в т. ч. и на возбудители грибковой инфекции, или клинические признаки сепсиса), 2-я — пациенты с неуточненной причиной лихорадки на фоне нейтропении или с доказанной локализованной инфекцией (абсцессы, пневмония, инфекции кожи). Уровень ПКТ был значимо выше в 1-й группе по сравнению со 2-й — 2,3 *vs* 0,49 нг/мл (p = 0,0003). Не было получено статистически значимых отличий по показателю СРБ: 101,5 и 87,8 мг/л соответственно (p = 0,9). Авторы сделали вывод о диагностической ценности ПКТ как маркера системной инфекции у онкогематологических больных в период нейтропении. Этот же факт подтверждался и в работе, включавшей 158 больных с НЛ [13]. Уровень ПКТ > 5 нг/мл четко коррелировал с наличием у пациента тяжелого сепсиса, а показатель менее 0,5 нг/мл с высокой вероятностью позволял исключать наличие инфекции. I. Koivula и соавт. [14] исследовали прогностическое значение ПКТ. В исследование было включено 66 пациентов с НЛ, в т. ч. и после ВДХТ с аутоТГСК. Концентрацию ПКТ исследовали в дебюте эпизода НЛ и в последующем продолжали мониторинг в течение 4 дней. Было выявлено, что уровень ПКТ > 0,5 нг/мл в 1-й день НЛ с высокой вероятностью позволяет предсказывать последующее развитие грамотрицательного сепсиса.

Пресепсин (ПСП) является новым маркером синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) на внедрение в организм инфекционного агента. ПСП — это белок с молекулярной массой 13 кДа, представляющий собой N-концевой фрагмент рецептора макрофагов CD14. CD14 — гликопротеид, который экспрессируется на моноцитах и макрофагах (mCD14) и обладает высоким сродством к липополисахаридному комплексу бактерий. CD14 представлен также в растворимой форме — sCD14. При системном воспалении плазменные протеазы активируют расщепление CD14 с образованием N-концевого фрагмента sCD14 (sCD14-ST, или собственно пресепсин) [15, 16]. Ввиду того, что ПСП является производным CD14, экспрессирующимся на моноцитах и макрофагах, можно было бы предположить, что ПСП не будет столь чувствительным маркером у пациентов с нейтропенией в сравнении с больными без изменений уровня лейкоцитов. В немногочисленных исследованиях уже доказана возможность использования ПСП как маркера инфекции и у больных с нейтропенией [17, 18]. В исследовании, включавшем 39 детей и подростков не старше 19 лет, уровень ПСП был значимо выше у больных НЛ в сравнении с контролем [17]. Не было выявлено корреляции между ПСП и числом лейкоцитов. Авторы отмечали более низкие показатели маркера в сравнении с теми, что обычно наблюдают у больных без нейтропении. Подчеркивается, что в данном случае важны не сами цифры, а их динамика в период развития инфекции. Вероятно, у пациентов в нейтропении источником продукции ПСП являются не циркулирующие лейкоциты, а тканевые макрофаги.

В другом проспективном исследовании, включавшем 43 пациента с онкогематологическими заболеваниями, авторы сделали вывод о диагностической значимости ПСП как маркера бактериальной инфекции, развившейся на фоне нейтропении после проведения химиотерапии [18]. Медиана уровня ПСП после НЛ (790 пг/мл, диапазон 364–1582 пг/мл; n = 25) была значимо выше, чем в группе контроля (436 пг/мл, диапазон 262–846 пг/мл; n = 12) (p < 0,001). Важно отметить, что в данном исследовании ПКТ в отличие от ПСП значимо не повышался в группе больных с признаками бактериальной инфекции. Противоположный вывод был сделан V. Urbonas и соавт. [19]. ПКТ был значимо выше у больных в нейтропении с бактериемией и/или сепсисом в сравнении с группой пациентов с лихорадкой неуточненного генеза. Показатели же ПСП значимо не отличались в анализируемых группах.

Таким образом, до настоящего времени отсутствуют четкие данные о том, какой или какие из биохимических маркеров инфекционных осложнений у больных после ВДХТ и аутоТГСК являются наиболее чувствительными и специфичными для диагностики инфекции, прогноза ее развития и определения клинического исхода. Следует отметить, что выявление предикторов инфекции также важно в плане проведения дифференциального диагноза между лихорадкой инфекционного и неинфекционного генеза. Это ценно в плане коррекции лечения конкретного больного и необоснованного назначения антибиотиков широкого спектра действия, использующихся при НЛ.

Приведенные выше положения послужили основанием для проведения исследования, цель которого заключалась в определении диагностической и прогностической ценности СРБ, ПКТ и ПСП у больных со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями после ВДХТ и аутоТГСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 28 пациентов, которым проведена ВДХТ с аутоТГСК в отделении гематологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России в период с апреля по август 2015 г.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

В исследование включены пациенты с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (n = 3), первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой (n = 2), лимфомой из клеток мантии (n = 1). Гистологические варианты классической лимфомы Ходжкина обследованных пациентов: нодулярный склероз (n = 10), смешанно-клеточный вариант (n = 1), лимфоидное истощение (n = 1).

Кондиционирование проводилось по схемам BEAM, CBV и «высокие дозы мелфалана».

Схема BEAM:

- кармустин — 300 мг/м^2 в Д–6;
- этопозид — 200 мг/м^2 каждые 12 ч в Д–5, Д–4, Д–3, Д–2;
- цитарабин — 100 мг/м^2 2 раза в сутки в Д–5, Д–4, Д–3, Д–2;
- мелфалан — 140 мг/м^2 в Д–1.

Схема CBV:

- кармустин — 300 мг/м^2 в Д–6 или ломустин 200 мг/м^2 в Д–6;
- циклофосфамид — 1500 мг/м^2 в Д–5, Д–4, Д–3, Д–2;
- этопозид — 125 мг/м^2 каждые 12 ч в Д–5, Д–4, Д–3.

Протокол «высокие дозы мелфалана (HD-M)» включал мелфалан в дозе 200 мг/м^2, вводимый за 2 дня. При повторной трансплантации у больных множественной миеломой мелфалан вводился в дозе 140 мг/м^2 за 2 дня.

Исследование СРБ проводилось с помощью биохимического анализатора на приборе Olympus AU640. Уровень СРБ считался повышенным при его значениях больше или равных 5 мг/л.

Исследование ПКТ выполнялось с помощью иммунохимического анализатора Cobas 6000. Уровень ПКТ считался повышенным при его значениях более 0,05 нг/мл.

Исследование ПСП выполнялось с помощью хемилюминесцентного иммуноферментного анализатора Pathfast, Mitsubishi Chemical Medience Corporation. Уровень ПСП считался повышенным при его значениях более 337 пг/мл.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	ЛХ	НХЛ	ММ
Число больных	12	6	10
Медиана (диапазон) возраста, лет	32,5 (23–46)	37 (32–45)	56 (40–66)
Пол			
Мужчины	3 (25 %)	2 (33,3 %)	3 (30 %)
Женщины	9 (75 %)	4 (66,7 %)	7 (70 %)

ЛХ — лимфома Ходжкина; ММ — множественная миелома; НХЛ — неходжкинские лимфомы.

ПСП, ПКТ и СРБ определяли в день госпитализации (ДГ), в Д+1, Д+3, Д+7 и непосредственно в день выписки из стационара (ДВ).

При возникновении у пациента лихорадки ПСП, ПКТ и СРБ определяли в момент повышения температуры тела, через 6 ч после виража гипертермии и на 2, 3, 4-й дни после ее возникновения.

В зависимости от наличия инфекционных осложнений больные были разделены на две группы: 1-я — без инфекционных осложнений, 2-я — с инфекционными осложнениями (НЛ, ССВР, сепсис).

С целью установить возбудителя инфекции в дебюте НЛ (однократно зарегистрированное повышение температуры тела 38,3 °С и выше или температура тела 38,0 °С и выше, сохраняющаяся в течение 1 ч) [20] выполнялся посев крови с определением возбудителя и чувствительности к антибактериальным препаратам. Эмпирически назначались препараты из группы карбапенемов (меропенем). При сохраняющейся в течение более 48 ч лихорадке на фоне антибиотика первой линии назначался ванкомицин.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группу 1 составили 12 пациентов без инфекционных осложнений, а группу 2 — 16 с инфекционными осложнениями (15 из них с НЛ или ССВР и 1 с сепсисом). Медиана сроков развития НЛ составила 5,5 дня.

У 7 больных микробиологические исследования крови не выявили роста микроорганизмов. У остальных 9 пациентов 2-й группы состав обнаруженной микрофлоры был следующим: грамположительная флора, представленная *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus coagulase-negative, Enterococcus faecalis*; грамотрицательная флора, представленная *Moraxella catarrhalis, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae*.

Изменения уровня С-реактивного белка

В 1-й группе медиана СРБ в ДГ и Д+1 составила 2,25 и 1,75 мг/л соответственно (табл. 2). В Д+3 показатель снизился до 1,7 мг/л, а в Д+7 был отмечен значимый рост до 36,25 мг/л. В ДВ медиана СРБ составила 14,85 мг/л. Таким образом, при сравнении показателя при поступлении и выписке из стационара был отмечен его значимый рост: 2,25 мг/л ? 14,85 мг/л (p = 0,001).

Динамика СРБ во 2-й группе отражена в табл. 3. Так же как и в 1-й группе, наибольший уровень СРБ был отмечен в Д+7 — 63,9 мг/л. При выписке из стационара показатель снизился до 19,7 мг/л. Общая тенденция была аналогичной: отмечено значимое повышение уровня СРБ с 3,2 мг/л при поступлении до 19,7 мг/л при выписке (p = 0,025).

Таблица 2. Динамика уровня С-реактивного белка в 1-й группе

Уровень СРБ, мг/л	ДГ	Д+1	Д+3	Д+7	ДВ
Среднее	4,9	3,16	1,86	44,18	22,34
Медиана	2,25	1,75	1,7	36,25	14,85
Минимум	0,6	0,3	0,3	5,6	3,7
Максимум	20,4	14,6	5,5	113,1	50,0

ДВ — день выписки; ДГ — день госпитализации.

Таблица 3. Динамика уровня С-реактивного белка во 2-й группе

Уровень СРБ, мг/л	ДГ	Д+1	Д+3	Д+7	ДВ
Среднее	9,79	7,19	13,14	85,6	39,48
Медиана	3,2	2,1	1,8	63,9	19,7
Минимум	0,2	0,1	0,1	7,0	5,1
Максимум	53	60,2	84,3	316,7	152,2

ДВ — день выписки; ДГ — день госпитализации.

Таблица 4. Сравнение динамики С-реактивного белка в 1-й и 2-й группах

Уровень СРБ, мг/л	ДГ	Д+1	Д+3	Д+7	ДВ
Медиана СРБ в 1-й группе	2,25	1,75	1,7	36,25	14,85
Медиана СРБ во 2-й группе	3,2	2,1	1,8	63,9	19,7
*p**	0,40	0,90	0,56	0,09	0,47

ДВ — день выписки; ДГ — день госпитализации.
* Различие считалось значимым при $p < 0,05$.

Таблица 5. Динамика уровня прокальцитонина в 1-й группе

Уровень ПКТ, нг/мл	ДГ	Д+1	Д+3	Д+7	ДВ
Среднее	0,038	0,0495	0,06	0,1035	0,1095
Медиана	0,023	0,046	0,056	0,076	0,07
Минимум	0,02	0,02	0,023	0,034	0,02
Максимум	0,112	0,113	0,101	0,212	0,356

ДВ — день выписки; ДГ — день госпитализации.

Таблица 6. Динамика уровня прокальцитонина во 2-й группе

Уровень ПКТ, нг/мл	ДГ	Д+1	Д+3	Д+7	ДВ
Среднее	0,059	0,09	0,15	0,43	0,337
Медиана	0,039	0,069	0,073	0,112	0,106
Минимум	0,02	0,02	0,02	0,047	0,045
Максимум	0,158	0,333	0,692	4,56	3,67

ДВ — день выписки; ДГ — день госпитализации.

Таблица 7. Сравнение динамики прокальцитонина в 1-й и 2-й группах

Уровень ПКТ, нг/мл	ДГ	Д+1	Д+3	Д+7	ДВ
Медиана ПКТ в 1-й группе	0,023	0,046	0,056	0,076	0,07
Медиана ПКТ во 2-й группе	0,039	0,069	0,073	0,112	0,106
*p**	0,043	0,048	0,220	0,170	0,240

ДВ — день выписки; ДГ — день госпитализации.
* Различие считалось значимым при $p < 0,05$.

Таблица 8. Динамика уровня пресепсина в 1-й группе

Уровень ПСП, пг/мл	ДГ	Д+1	Д+3	Д+7	ДВ
Среднее	194	174	138	190	195
Медиана	166,5	144	130	199	199
Минимум	77,2	16,5	81,9	90,3	90
Максимум	476	364	192	357	298

ДВ — день выписки; ДГ — день госпитализации.

Таблица 9. Динамика уровня пресепсина во 2-й группе

Уровень ПСП, пг/мл	ДГ	Д+1	Д+3	Д+7	ДВ
Среднее	205	231	264	619	411
Медиана	129	153,5	231	354	288,5
Минимум	84,2	53,8	102	78,7	83,4
Максимум	501	934	530	2654	1345

ДВ — день выписки; ДГ — день госпитализации.

Таблица 10. Сравнение динамики пресепсина в 1-й и 2-й группах

Уровень ПСП, пг/мл	ДГ	Д+1	Д+3	Д+7	ДВ
Медиана ПСП в 1-й группе	166,5	144	130	199	199
Медиана ПСП во 2-й группе	129	153,5	231	354	288,5
*p**	0,560	0,720	0,010	0,011	0,022

ДВ — день выписки; ДГ — день госпитализации.
* Различие считалось значимым при $p < 0,05$.

Сравнение уровней СРБ по дням исследования между 1-й и 2-й группой не выявило значимых отличий ни в одной из точек анализа (табл. 4).

Таким образом, в исследуемой когорте больных наличие инфекционных осложнений значимо не влияло на динамику уровня СРБ.

Изменения уровня прокальцитонина

Было выявлено значимое повышение ПКТ в период проведения ВДХТ и аутоТГСК как в 1-й, так и во 2-й группе. Медиана ПКТ в ДГ и ДВ в 1-й группе составила 0,023 и 0,07 нг/мл соответственно ($p = 0,04$), во 2-й группе — 0,039 и 0,106 нг/мл соответственно ($p = 0,001$) (табл. 5 и 6). Кроме того, как и при анализе динамики СРБ, были отмечены наиболее высокие показатели ПКТ в Д+7: 0,076 нг/мл в 1-й группе и 0,112 нг/мл во 2-й группе.

Сравнение показателей ПКТ по дням исследований между 1-й и 2-й группой также не выявило значимых отличий (табл. 7).

Изменения уровня пресепсина

В 1-й группе медиана уровня ПСП в ДГ составила 166,5 пг/мл, в ДВ — 199 пг/мл ($p = 0,78$) (табл. 8). В Д+7 этот показатель также составлял 199 пг/мл.

Динамика изменений уровня ПСП по дням исследований во 2-й группе представлена в табл. 9. Отмечался постепенный рост медианы показателя с ДГ (129 пг/мл) до Д+7 (354 пг/мл) с незначительным снижением в ДВ (288,5 пг/мл). Общая тенденция роста показателя была значимой ($p = 0,03$).

При сравнительном анализе ПСП в 1-й и 2-й группах было установлено, что при поступлении и в Д+1 уровни маркера значимо не отличались. Начиная с Д+3 были выявлены значимые различия в уровне ПСП между анализируемыми группами (табл. 10).

На рис. 1 отражена динамика уровня ПСП у больных 1-й и 2-й групп при проведении трансплантации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ динамики трех биохимических маркеров инфекционных осложнений (СРБ, ПКТ и ПСП) у 28 больных со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями после ВДХТ и аутоТГСК показал, что ПСП в исследованной когорте имеет большее диагностические и прогностические значение, чем СРБ и ПКТ. **Диагностическое значение ПСП** доказывается тем, что этот маркер был значимо

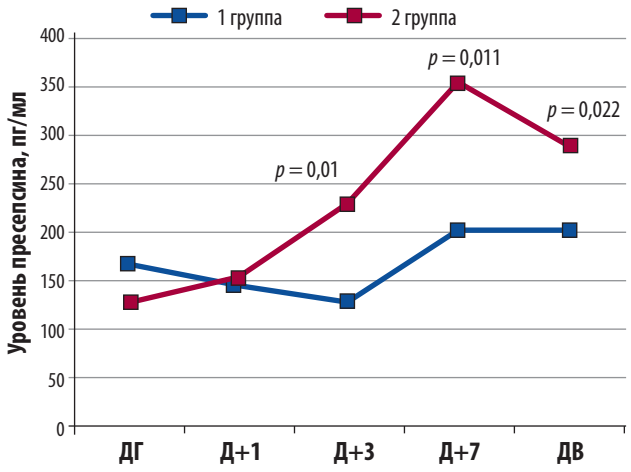

Рис. 1. Динамика уровня пресепсина (среднее значение) у больных 1-й и 2-й групп при проведении трансплантации
ДВ — день выписки; ДГ — день госпитализации.

Fig. 1. Presepsin level dynamics (median level) in groups 1 and 2 during transplantation
ДВ — day of discharge; ДГ — day of admission.

выше во 2-й группе (см. табл. 10). Кроме того, уровень маркера значимо не менялся после трансплантации в 1-й группе (см. табл. 8) в отличие от 2-й группы (см. табл. 9). О **прогностическом значении ПСП** свидетельствуют полученные значимые отличия по показателю в Д+3: медиана ПСП в 1-й группе составила 130 пг/мл, а во 2-й — 231 пг/мл (p = 0,01) (см. табл. 10). Этот факт следует рассматривать в совокупности с тем, что медиана НЛ в исследовании составила 5,5 дня. Таким образом, в среднем за 2,5 дня до развития НЛ отмечалось значимое повышение уровня ПСП.

В настоящем исследовании ни СРБ, ни ПКТ не показали своей диагностической значимости как маркеров инфекционных осложнений у пациентов со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, которым проведена ВДХТ и аутоТГСК. Эти данные не соотносятся с результатами, полученными в ряде других исследований [5, 6, 11–14], в которых СРБ и ПКТ имели и прогностическое, и диагностическое значение. Однако в доступной литературе имеется и противоположная точка зрения, совпадающая на данном этапе исследования с нашей, согласно которой повышенные значения СРБ и ПКТ не коррелируют с развитием инфекции у больных в период нейтропении [10, 12, 18].

Следует отметить, что сравнительный анализ исследований по данному вопросу достаточно сложен в силу многих причин: различия в дизайне исследований (временны́е точки исследования маркеров), разная группировка сравниваемых больных, различия в подходах оценки инфекции. Эти обстоятельства, а также отсутствие единой точки зрения в отношении того, какие из биохимических маркеров могут оказаться наиболее ценными для диагностики и прогноза инфекционных осложнений у онкогематологических больных в период нейтропении, дают стимул для проведения новых исследований в данном направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные предварительные данные показали, что ПСП является наиболее чувствительным маркером инфекционных осложнений у больных при проведении аутоТГСК. Требуются дальнейшие исследования для подтверждения выявленных закономерностей и определения прогностической и диагностической значимости ПСП и других маркеров воспаления в отношении инфекционных осложнений у больных с нейтропенией при выполнении аутоТГСК.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.
Предоставление материалов исследования: все авторы.
Анализ и интерпретация данных: все авторы.
Подготовка рукописи: все авторы.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bhatt VR, Loberiza FR Jr, Jing H, et al. Mortality patterns among recipients of autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma and myeloma in the past three decades. Clin Lymph Myel Leuk. 2015;15(7):409–15.e1. doi: 10.1016/j.clml.2015.02.024.

2. Zhang W, Zhao Q, Huang H. Febrile neutropenic infection occurred in cancer patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. Transplant Proc. 2015;47(2):523–7. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.01.013.

3. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet. 2002;359(9323):2065-71. doi: 10.1016/s0140-6736(02)08938-9.

4. Massaro K, Macedo R, de Castro B, et al. Risk factor for death in hematopoietic stem cell transplantation: are biomarkers useful to foresee the prognosis in this population of patients? Infection. 2014;42(6):1023–32. doi: 10.1007/s15010-014-0685-2.

5. Saarinen U, Strandjord S, Warkentin P, et al. Differentiation of presumed sepsis from acute graft-versus-host disease by C-reactive protein and serum total IgE in bone marrow transplant recipients. Transplantation. 1987;44(4):540–6. doi: 10.1097/00007890-198710000-00017.

6. Bonig H, Schneider DT, Sprock I, et al. 'Sepsis' and multi-organ failure: predictors of poor outcome after hematopoietic stem cell transplantation in children. Bone Marrow Transplant. 2000;25(Suppl 2):S32–4. doi: 10.1038/sj.bmt.1702350.

7. Yonemori K, Kanda Y, Yamamoto R, et al. Clinical value of serial measurement of serum C-reactive protein level in neutropenic patients. Leuk Lymphoma. 2001;41(5–6):607–14. doi: 10.3109/10428190109060351.

8. Hamalainen S, Kuittinen T, Matinlauri I, et al. Severe sepsis in autologous stem cell transplant recipients: microbiological aetiology, risk factors and outcome. Scand J Infect Dis. 2009;41(1):14–20. doi: 10.1080/00365540802454706.

9. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet. 1993;341(8844):515–8. doi: 10.1016/0140-6736(93)90277-n.

10. Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2004;39(2):206–17. doi: 10.1086/421997.

11. Sbrana A, Torchio M, Comolli G, et al. Use of procalcitonin in clinical oncology: a literature review. New Microbiol. 2016;39(3):174–80.

12. Massaro KS, Costa SF, Leone C, et al. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. BMC Infect Dis. 2007;7(1):137. doi: 10.1186/1471-2334-7-137.

13. Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis E, Repoussis P, et al. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. Clin Microbiol Infect. 2004;10(7):628–33. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.00883.x.

14. Koivula I, Hamalainen S, Jantunen E, et al. Elevated procalcitonin predicts Gram-negative sepsis in haematological patients with febrile neutropenia. Scand J Infect Dis. 2011;43(6–7):471–8. doi: 10.3109/00365548.2011.554855.

15. Camussi G, Mariano F, Biancone L, et al. Lipopolysaccharide binding protein and CD14 modulate the synthesis of platelet-activating factor by human monocytes and mesangial and endothelial cells stimulated with lipopolysaccharide. J Immunol. 1995;155:316–24.

16. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. J Infect Chemother. 2011;17(6):764–9. doi: 10.1007/s10156-011-0254-x.

17. Olad E, Sedighi I, Mehrvar A, et al. Presepsin (scd14) as a marker of serious bacterial infections in chemotherapy induced severe neutropenia. Iran J Pediatr. 2014;24(6):715–22.

18. Koh H, Aimoto M, Katayama T, et al. Diagnostic value of levels of presepsin (soluble CD14-subtype) in febrile neutropenia in patients with hematological disorders. J Infect Chemother. 2016;22(7):466–71. doi: 10.1016/j.jiac.2016.04.002.

19. Urbonas V, Eidukaite A, Tamuliene I. The predictive value of soluble biomarkers (CD14 subtype, interleukin-2 receptor, human leucocyte antigen-G) and procalcitonin in the detection of bacteremia and sepsis in pediatric oncology patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. Cytokine. 2013;62(1):34–7. doi: 10.1016/j.cyto.2013.02.030.

20. Freifeld GA, Bow JE, Sepkowitz AK, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2011;52(4): e56–93. doi: 10.1093/cid/cir073.