

## ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

### Роль биохимических маркеров воспаления у пациентов с нейтропенией после химиотерапии

Ю.Н. Дубинина<sup>1</sup>, В.О. Саржевский<sup>2</sup>, В.Я. Мельниченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Клиника амбулаторной онкологии и гематологии, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1, Москва, Российская Федерация, 121467

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203

#### РЕФЕРАТ

Увеличение количества аутологичных и аллогенных трансплантаций костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, а также технологичность процесса ведут к появлению более токсичных курсов лекарственной противоопухолевой терапии, а следовательно, к развитию осложнений. Наиболее серьезными среди осложнений данного вида лечения являются инфекционные. Вероятность развития инфекций у пациентов с нейтропенией после химиотерапии достигает 90 %. В связи с этим растет необходимость поиска оптимального маркера инфекционных осложнений. В настоящем обзоре рассматриваются основные биохимические маркеры воспаления, приводится анализ исследований, позволяющих оценить диагностическую и прогностическую значимость С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина.

**Ключевые слова:** сепсис, аутологичная трансплантация костного мозга, аллогенная трансплантация костного мозга, химиотерапия, инфекция, прокальцитонин, пресепсин, С-реактивный белок.

**Получено:** 7 мая 2019 г.

**Принято в печать:** 11 сентября 2019 г.

*Для переписки:* Юлия Николаевна Дубинина, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1, Москва, Российская Федерация, 121467; тел.: +7(499)112-25-04; e-mail: medicinemsc@gmail.com

*Для цитирования:* Дубинина Ю.Н., Саржевский В.О., Мельниченко В.Я. Роль биохимических маркеров воспаления у пациентов с нейтропенией после химиотерапии. Клиническая онкогематология. 2019;12(4):461–7.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-461-467

## ANTINEOPLASTIC THERAPY COMPLICATIONS

### Role of Biochemical Inflammatory Markers in Patients with Chemotherapy- Induced Neutropenia

YuN Dubinina<sup>1</sup>, VO Sarzhevskii<sup>2</sup>, VYa Melnichenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oncology and Hematology Outpatient Clinic, 2 bld.

1 Molodogvardeiskaya str., Moscow, Russian Federation, 121467

<sup>2</sup> NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery, 70 Nizhnyaya Pervomaiskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203

#### ABSTRACT

The growing number of autologous and allogeneic transplantations of bone marrow and hematopoietic stem cells as well as their technological effectiveness give rise to drug antineoplastic therapies with increased toxicity leading to development of complications. The most serious among this sort of complications are infections. Probability of infections in patients with chemotherapy-induced neutropenia reaches 90 %. In this context the search for an optimal marker of infectious complications becomes more and more important. The present review deals with basic biochemical inflammatory markers and the analysis of trials assessing diagnostic and prognostic value of C-reactive protein, procalcitonin, and presepsin.

**Keywords:** sepsis, autologous bone marrow transplantation, allogeneic bone marrow transplantation, chemotherapy, infection, procalcitonin, presepsin, C-reactive protein.

**Received:** May 7, 2019

**Accepted:** September 11, 2019

*For correspondence:* Yuliya Nikolaevna Dubinina, 2 bld. 1 Molodogvardeiskaya str., Moscow, Russian Federation, 121467; Tel.: +7(499)112-25-04; e-mail: medicinemsc@gmail.com

*For citation:* Dubinina YuN, Sarzhevskii VO, Melnichenko VYa. Role of Biochemical Inflammatory Markers in Patients with Chemotherapy-Induced Neutropenia. Clinical oncohematology. 2019;12(4):461–7 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-461-467

## ВВЕДЕНИЕ

В течение последних десятилетий наблюдается неуклонный рост числа проводимых трансплантаций костного мозга (ТКМ) и гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). За 2016 г., по данным регистра ЕВМТ, было выполнено более 43 тыс. трансплантаций, из них более 25 тыс. — аутологичных [1]. Однако увеличение бремени проводимой цитотоксической и иммуносупрессивной терапии влечет за собой рост числа инфекционных осложнений, которые остаются одной из основных проблем данного вида лечения [2–4]. Вероятность развития инфекционных осложнений у этой категории больных, по разным публикациям, достигает 88 % [5–8].

В среднем не более чем у 40 % пациентов с инфекционными осложнениями на фоне нейтропении после химиотерапии существует вероятность получения микробиологического подтверждения наличия возбудителя [9, 10]. При этом около 20 % больных подвержены риску развития полибактериальной инфекции [11].

Своевременная диагностика инфекции и назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия способствуют меньшей вероятности развития тяжелых инфекционных осложнений, а также летального исхода [12]. Однако ввиду того, что клеточный и гуморальный иммунитет в условиях нейтропении не способен адекватно реагировать на возбудителя, такие пациенты могут молниеносно впасть в состояние септического шока, минуя предыдущие фазы развития сепсиса.

В связи с этим наличие в арсенале практикующего врача маркеров, которые могли бы натолкнуть на мысль о развивающейся инфекции и помочь оценить эффективность проводимой терапии, позволит осуществлять профилактику осложнений и снизить риск антибиотик-резистентных штаммов, а также вероятность неблагоприятного исхода.

## БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ: КТО ОНИ?

Биохимические маркеры воспаления, или биомаркеры, — это вещества с биологической особенностью, которую можно измерить с определенной точностью и воспроизводимостью; их можно применять в качестве индикатора физиологического или патологического процесса, а также активности медицинского вмешательства (The U.S. National Institute of Health and the European Medicines Agency) [13].

Маркеры должны обладать определенными свойствами и соответствовать ряду требований. Эти требования коротко и емко отражены в английской аббревиатуре SMART [14]:

- Sensitive & Specific — чувствительный и специфичный;
- Measurable — измеряемый;
- Available & Affordable — доступный;
- Responsive & Reproducible — воспроизводимый;
- Timely — своевременный.

Еще одно очень важное свойство — независимость от проводимой антибактериальной терапии в случае ее неэффективности.

Разная кинетика маркеров в плазме иногда затрудняет интерпретацию полученных результатов [14]. С одной стороны, необходима быстрая реакция маркера на возникшее воспаление или инфекционный агент, с другой — быстрые изменения показателя могут быть связаны с нестабильностью данного маркера в плазме [14]. В связи с этим многие исследователи предпочитают оценивать вероятность развития осложнений, а также эффективность терапии, основываясь на анализе динамики сразу нескольких биологических агентов [15].

На данный момент известно более 200 маркеров, и список их постоянно увеличивается [16, 17]. Наиболее часто применяемыми в клинической практике маркерами являются интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), фактор некроза опухолей- $\alpha$ , растворимый триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках-1 (sTREM-1), а С-реактивный белок, прокальцитонин и пресепсин входят в стандарты диагностики инфекционных осложнений во многих медицинских центрах.

## С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК

С-реактивный белок (СРБ) — белок острой фазы, продуцируемый гепатоцитами в ответ на повреждение [18–21]. Он получил свое название за способность «осаждать» соматический С-полисахарид *Streptococcus pneumoniae* и был первым белком острой фазы, описанным в научной литературе. Это системный маркер воспаления и тканевого повреждения, который широко применяется в диагностике и ведении при различных клинических состояниях. Острая фаза включает в себя неспецифические физиологические и биохимические реакции на большинство форм повреждения: травму, некроз, инфекцию, злокачественные новообразования [22].

СРБ представляет собой комплекс, состоящий из пяти полипептидных субъединиц с примерной молекулярной массой 115–140 кДа [23]. Уровень СРБ у здоровых людей составляет менее 5 мг/л. Маркер начинает свой рост в течение 4–6 ч с момента индукции и остается повышенным в течение всего острофазового ответа [24, 25]. Период полувыведения СРБ составляет 19 ч и не меняется ни при каких условиях [26]. Считается, что уровень данного маркера прямо коррелирует со степенью тканевого повреждения [27].

Как эффективный и прогностически значимый маркер воспаления и инфекционных осложнений СРБ давно и хорошо известен в отделениях реанимации и хирургии. Однако его роль в диагностике и прогнозе инфекционных осложнений у пациентов с нейтропенией после химиотерапии остается дискутабельной ввиду прежде всего низкой специфичности.

Согласно литературным данным, повышенный уровень данного белка при установлении диагноза множественной миеломы в целом связан с неблаго-

приятным прогнозом заболевания [28, 29]. При этом сохраняющийся повышенный уровень СРБ считается независимым фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с продолжающейся лихорадкой на 5-й день антибактериальной терапии в период агранулоцитоза после ТКМ [30, 31].

R. Schots и соавт. в своем исследовании, выполненном в 1998 г. [31], а затем M. Sato и соавт. 15 лет спустя продемонстрировали [32], что мониторинг СРБ после трансплантации может помочь определить пациентов с высоким риском развития осложнений и неблагоприятного клинического исхода.

В исследовании R. Schots и соавт. проведен ретроспективный анализ СРБ у пациентов, которым планировалась аллогенная ТГСК (аллоТГСК), до начала режима кондиционирования, во время периода агранулоцитоза, а также в ранний посттрансплантационный период [31]. Уровни СРБ 200 и 300 мг/л, определенные после выхода из агранулоцитоза, коррелировали с высоким риском летального исхода с вероятностью 4 и 94 % соответственно. По итогам анализа авторы предложили мониторировать СРБ в посттрансплантационный период для выявления пациентов, составляющих группу риска.

Было обнаружено, что исходно более высокий уровень СРБ был независимым неблагоприятным прогностическим фактором и коррелировал с показателями смертности, не связанной с рецидивом ( $p < 0,01$ ), острой реакцией «трансплантат против хозяина» III–IV степени ( $p = 0,03$ ), а также с низкими показателями общей выживаемости ( $p = 0,0018$ ) [33, 34]. J. Pavlu и соавт. привели данные о том, что более высокий уровень СРБ коррелировал с низкими показателями общей выживаемости ( $p = 0,0005$ ) и высокой смертностью, не связанной с рецидивом ( $p = 0,007$ ), у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом при проведении аллоТГСК [35].

Кроме того, опубликованы исследования, в которых изучались изменения уровня СРБ при проведении аутоТГСК у пациентов со множественной миеломой. Так, X.S. Wang и соавт. в своей работе продемонстрировали, что более высокий уровень СРБ был связан с более высокой токсичностью в течение первых 30 дней после инфузии аутологичных гемопоэтических стволовых клеток ( $p < 0,05$ ) [36]. В исследовании A.V. Fassas и соавт. установлено, что у пациентов с уровнем СРБ  $> 10$  и  $15$  мг/л был выше риск тяжелых инфекционных осложнений при проведении аутоТГСК; чувствительность теста составила 86 и 75 % соответственно [37].

Одно из последних исследований о прогностической роли биомаркеров в диагностике и оценке цитокинового синдрома на фоне CAR T-терапии острого лимфобластного лейкоза продемонстрировало, что раннее повышение СРБ было связано с развитием данного синдрома IV степени тяжести по критериям токсичности CTCAE 4.03 ( $p = 0,02$ ) [38].

## ПРОКАЛЬЦИТОНИН

Прокальцитонин (ПКТ) — один из самых популярных и широко применяемых маркеров инфекции в кли-

нической практике. Во многих ведущих клиниках ПКТ является «золотым стандартом», который используется для оценки эффективности и принятия решения о продолжительности антибактериальной терапии.

ПКТ является предшественником кальцитонина и представляет собой гликопротеид, состоящий из 116 аминокислот, с молекулярной массой 13–14 кДа [16, 23, 33, 39]. Синтез маркера происходит клетками щитовидной железы, печени, почек, мышечной и жировой ткани [40, 41].

У здоровых людей весь ПКТ превращается в кальцитонин, поэтому концентрация циркулирующего ПКТ ниже 0,1 нг/мл [42]. У пациентов с инфекционными осложнениями, особенно с сепсисом, концентрация данного маркера может значительно увеличиваться в течение 3–4 ч, в то время как кальцитонин будет находиться в пределах референсных значений [42, 43]. Концентрация ПКТ достигает своего пика на 6–8-й час системной воспалительной реакции, а период полувыведения составляет 24–30 ч [42].

В 1993 г. было обнаружено, что ПКТ значимо повышается при тяжелых бактериальных инфекциях у детей [44]; именно тогда же он был предложен в качестве специфического маркера бактериальных инфекций.

Последующие исследования продемонстрировали, что ПКТ может рассматриваться в качестве маркера ранних инфекционных осложнений. Накопленный опыт в отделениях реанимации свидетельствовал о прогностической и диагностической ценности маркера. Однако в то же время был сделан вывод о том, что ПКТ еще далеко до «идеального» биомаркера ввиду его низкой специфичности и чувствительности (маркер может значимо повышаться при абсцессах, туберкулезе, а также грибковой инфекции) [15]. Кроме того, значимое повышение маркера наблюдали у пациентов после проведенных оперативных вмешательств и при ряде аутоиммунных заболеваний [15].

В гематологии и онкологии можно выделить основные, наиболее крупные исследования по этой теме. Согласно метаанализу C.W. Wu и соавт., именно исследование ПКТ является наиболее чувствительным методом в ранней диагностике тяжелых инфекций у пациентов с фебрильной нейтропенией (ФН) [45]. В то же время, по признанию авторов исследования, доказательств для применения ПКТ в повседневной практике у данной когорты больных пока недостаточно.

Медиана уровня ПКТ, как правило, выше у пациентов с доказанной локализованной инфекцией на фоне нейтропении, нежели у пациентов с ФН [46–53]. Кроме того, уровень ПКТ выше у пациентов с сепсисом и септическим шоком, а также у больных с доказанным микробиологическим агентом [50–52]. A. Jimeno и соавт. по результатам своего исследования сделали вывод о том, что уровень ПКТ был выше у пациентов с микробиологически подтвержденной инфекцией, чем у пациентов с предполагаемой инфекцией или ФН, что было статистически значимо ( $p < 0,01$ ) [51]. В другом исследовании выявлено, что у онкогематологических пациентов уровень ПКТ выше у пациентов с инфекционными осложнениями, чем у

пациентов без таковых, вне зависимости от уровня лейкоцитов [48]. М. Meidani и соавт. также проанализировали данные 64 пациентов с ФН, страдающих опухолевыми заболеваниями, и отметили, что более высокие значения ПКТ были в группе с диагностированным сепсисом в сравнении с группой без такового — 28,65 vs 2,48 нг/мл соответственно ( $p = 0,0001$ ).

Одним из наиболее крупных было исследование W. Shomali и соавт., результаты которого были опубликованы в 2012 г. [47]. В исследование было включено 248 пациентов с гематологическими или солидными опухолями и нормальным уровнем лейкоцитов и нейтрофилов. Исходные значения ПКТ были выше у пациентов, у которых в дальнейшем развилась бактериемия, чем у пациентов с локализованной бактериальной инфекцией, — 1,06 vs 0,3 нг/мл соответственно ( $p = 0,048$ ), а также выше, чем у пациентов без каких-либо признаков инфекции, — 1,06 vs 0,31 нг/мл соответственно ( $p = 0,011$ ). В то же время существенной разницы в уровне ПКТ между пациентами с локализованной бактериальной инфекцией и пациентами без микробиологически подтвержденной инфекции не выявлено ( $p = 0,95$ ). При анализе развившегося синдрома системной воспалительной реакции или сепсиса отмечено, что у этой категории пациентов определяются исходно более высокие значения ПКТ, чем у больных, у которых подобные осложнения не наблюдались. Медиана ПКТ у пациентов с синдромом системной воспалительной реакции составила 0,36 нг/мл, с сепсисом — 0,6 нг/мл, что было исходно выше, чем у пациентов без осложнений (0,28 нг/мл;  $p = 0,032$  и  $p = 0,012$  соответственно) [47].

Опубликованы также исследования, в которых авторы пытались определить порог чувствительности данного маркера у пациентов с нейтропенией. Сывороточные значения ПКТ  $\geq 0,5$  нг/мл значимо коррелировали с развитием бактериемии ( $p = 0,005$ ), в то время как ПКТ  $\geq 1,5$  нг/мл был предиктором развития септического шока ( $p = 0,001$ ) [54].

Какова роль мониторинга данного маркера? А. Jimeno и соавт. продемонстрировали, что прирост маркера на 50 % и более от исходного уровня чаще встречался у пациентов с микробиологически подтвержденной инфекцией, чем у пациентов с клинически предполагаемой инфекцией или ФН ( $p = 0,032$ ) [51].

С другой стороны, некоторые исследователи подчеркивают, что четкой корреляции между уровнем ПКТ и инфекцией у пациентов с нейтропенией нет. По результатам данных исследований выявлено, что высокий уровень ПКТ не может быть предиктором возникновения ФН и инфекционных осложнений [55, 56]. L. Carnino и соавт. не отметили существенной разницы в уровне маркера в группе с инфекционными осложнениями и без таковых: медиана ПКТ в обеих группах составила 0,7 нг/мл ( $p = 0,85$ ) [52]. В другом исследовании у пациентов с клиническими признаками инфекции ПКТ также не доказал своего прогностического значения в отношении бактериальной инфекции [55].

Представленные исследования во многом противоречивы [55–57]. Низкие значения ПКТ в дебюте лихорадки при серьезных подтвержденных инфекциях не позволяют применять ПКТ в качестве теста

для решения вопроса о начале антибактериальной терапии, ее смене или отмене [56]. С другой стороны, хотя ПКТ и не является эффективным фактором прогноза развития ФН, а также значимо не повышается в дебюте лихорадки, он может демонстрировать свое прогностическое значение ближе ко 2-му дню от начала лихорадки [56]. Кроме того, регулярный мониторинг ПКТ у пациентов с ФН после химиотерапии может способствовать ранней диагностике инвазивных микозов, а также оценке эффективности проводимого лечения данного осложнения [55–57].

Основным фактором, снижающим возможности ПКТ как маркера инфекционных осложнений, является его все же относительно низкая специфичность у онкологических больных. Высокие значения ПКТ могут определяться у онкологических больных без ФН и без клинически или микробиологически доказанной инфекции [15]. Кроме того, некоторые исследования демонстрируют, что у пациентов, страдающих опухолевыми заболеваниями, определяются изначально более высокие уровни ПКТ, чем у пациентов, не относящихся к данной группе [15]. В некоторых исследованиях показано, что уровень ПКТ может коррелировать с типом рака, а также со стадией и фазой заболевания. У пациентов с прогрессированием или IV стадией уровень маркера значимо выше ( $p = 0,016$ ) [15, 48, 51, 53]. При острых лейкозах уровень ПКТ выше, чем у пациентов с солидными опухолями, — 0,09 vs 0,05 нг/мл соответственно ( $p < 0,0015$ ) [53]. Злокачественные опухоли толстой кишки, щитовидной и предстательной желез, а также саркомы и лимфомы демонстрируют более высокие значения ПКТ при сравнении со злокачественными опухолями других локализаций [54, 56]. Некоторые исследователи отмечают высокий уровень ПКТ у пациентов с нейроэндокринными опухолями и немелкоклеточным раком легкого [58, 59]. Интересным оказался тот факт, что, как показано в исследовании L. Carnino и соавт., уровень ПКТ у стационарных больных выше, чем у амбулаторных, — 0,1 vs 0,05 нг/мл соответственно ( $p < 0,0013$ ) [52].

Таким образом, в настоящее время четких доказательств того, что ПКТ является надежным маркером инфекционных осложнений у гематологических пациентов, нет, особенно при большой опухолевой массе, а также после проведенной химиотерапии [15].

## ПРЕСЕПСИН

Пресепсин (ПСП) — относительно новый биомаркер в диагностике инфекционных осложнений, особенно сепсиса. Он представляет собой молекулу с массой 13 кДа и является растворимым концевым фрагментом CD14. Впервые данный маркер был описан в 2005 г. японскими учеными во главе с Y. Yaegashi [60]. CD14 является гликопротеидом, который экспрессируется на мембранах моноцитов, макрофагов, В-клеток, нейтрофилов, а также зрелых миелоидных клеток. Мембранная часть CD14 обладает высоким сродством к липополисахарид-связывающему белковому комплексу, взаимодействие с которым запускает каскадный цикл и активацию фагоцитоза, приводящие к высвобождению собственно ПСП [60–62].

Исследования, проведенные Т. Shozushima и соавт. [62], S. Endo и соавт. [63], демонстрируют, что уровень ПСП у здоровых людей существенно отличается от такового у пациентов с локальной инфекцией или сепсисом. Обычно уровень маркера у здоровых лиц не превышает 365 пг/мл [62].

Исследований о значимости данного маркера в группе пациентов с нейтропенией относительно немного. V. Urbonas и соавт. при оценке прогностического значения ПСП у детей сообщили, что корреляция между уровнем маркера и тяжестью инфекции (бактериемия, сепсис, септический шок) у пациентов с нейтропенией после химиотерапии отсутствовала [64]. Авторы считают, что на данные результаты повлияло состояние глубокого агранулоцитоза. В другом исследовании, проведенном у детей, при оценке показателей sCD14 значимых различий в уровне данного маркера у больных с микробиологически подтвержденной инфекцией в сравнении с клинически предполагаемой не было [65].

Результаты исследований во взрослой когорте пациентов с ФН несколько противоречивы. Большинство исследователей отмечают, что у пациентов с лихорадкой уровень ПСП выше, чем в группе без лихорадки, а у пациентов с сепсисом маркер еще более высокий. Однако при этом статистически значимых отличий не установлено [66]. В то же время при сравнении чувствительности ПКТ и ПСП последний оказался более чувствительным маркером в ранней диагностике бактериальных инфекций [66].

Еще в одном исследовании значимость маркера оценивалась у взрослых пациентов после интенсифицированных курсов химиотерапии при острых миелоидных лейкозах или после аутоТГСК [66]. ПСП оценивался в течение 2 дней после развития ФН, определялась также корреляция данного маркера с ПКТ и СРБ. Выявлено, что ПСП обладает прогностическим значением в отношении развития септического шока на следующий ( $p = 0,001$ ) и на 2-й день после дебюта лихорадки ( $p = 0,044$ ). Однако прогностической значимости в отношении развития тяжелого сепсиса или положительных бактериологических посевов ни в один из дней исследования не отмечено [66].

Тезис о том, что ПСП значимо повышается в дебюте лихорадки, был подтвержден еще в одном исследовании [67]. Уровень ПСП был статически значимо выше в дебюте лихорадки в сравнении с исходными значениями до развития нейтропении ( $p < 0,004$ ). Медиана уровня маркера у пациентов с ФН, локальной инфекцией, бактериемией и септическим шоком составила 680, 763, 782 и 1359 пг/мл соответственно. Исследователи пришли к выводу, что ПСП может быть ранним и чувствительным маркером инфекционных осложнений у гематологических пациентов.

Коллеги из Центра гематологии и трансплантации костного мозга (Минск, Белоруссия) в своем исследовании оценивали ПСП, ПКТ и СРБ у пациентов при проведении высокодозной химиотерапии с последующей ауто- или аллоТГСК [68]. ПСП имел более хорошее диагностическое значение ( $p < 0,0001$ ) с высокой чувствительностью (75 %) и специфичностью (100 %). ПКТ также продемонстрировал свою диагностическую значимость ( $p = 0,0037$ ), однако чувствительность и специфичность были ниже — 62 и 88 %

соответственно. Уровень СРБ, при котором маркер был диагностически значимым, составил 165 мг/л ( $p = 0,0049$ ), но чувствительность маркера была еще ниже — 40 %, что свидетельствует о невозможности применения данного маркера в диагностике инфекции кровотока у пациентов после ТГСК.

Одной из последних крупных работ в данной области является ретроспективное исследование К. Ebisawa и соавт. [69]. Авторы оценивали диагностическое и прогностическое значение ПКТ, СРБ и ПСП у пациентов с ФН после химиотерапии. Анализ подвергнуты данные 59 пациентов с 99 фебрильными эпизодами, из них 15 пациентов получили лечение в объеме ТКМ (13 — аллТКМ, 2 — аутоТКМ). Все пациенты с лихорадкой были разделены на подгруппы в зависимости от времени измерения маркеров: 1-я — измерение на высоте лихорадки или менее 1 ч от выража; 2-я — ранняя фаза (1–18 ч); 3-я — поздняя фаза (> 18 ч). В результате при сравнении медианы ПКТ, СРБ и ПСП в группе с инфекционными осложнениями и группе контроля выявлены статистически значимые отличия по всем трем маркерам:  $p < 0,001$  для ПКТ,  $p = 0,001$  для СРБ,  $p = 0,006$  для ПСП соответственно. При анализе динамики изменения маркеров показано, что ПСП был самым быстрым маркером: его концентрация значимо возрастала через 13–18 ч от начала выража ( $p = 0,003$ ). На 2-м месте оказался СРБ — 19–24 ч ( $p < 0,001$ ). Однако ПКТ, пик которого должен был определяться через 6–8 ч от момента взаимодействия с инфекционным агентом, продемонстрировал свою эффективность только на вторые сутки — через 25 ч ( $p = 0,013$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекция в период нейтропении после химиотерапии — это угрожающее жизни состояние, несвоевременная диагностика которого может привести к сепсису и его осложнениям с последующим неблагоприятным исходом. Потеря пациента в полной ремиссии с потенциально курабельной и/или излечимой опухолью — это априори апперкот клиницистам. В связи с этим возникает необходимость в своевременных и надежных способах диагностики инфекции и оценки эффективности ее лечения.

Современная лабораторная диагностика и новейшие научные разработки открыли и продолжают открывать новые горизонты в идентификации инфекций в онкогематологии. Однако накопленный научный и клинический опыт пока не позволяет определить оптимальный биохимический маркер инфекционных осложнений у пациентов с нейтропенией, что и демонстрируют цитируемые выше исследования. Возможно, это связано с тем, что большинство из приведенных в настоящем обзоре исследований было выполнено ретроспективно. Кроме того, исследуемые группы пациентов отличались по возрасту, сопутствующим заболеваниям, статусу опухоли и проводимой терапии.

Пожалуй, один из самых корректных выводов по обсуждаемой проблеме — это то, что оценка вероятности развития инфекционных осложнений, а также

их диагностика должны проводиться с учетом как минимум двух биохимических маркеров, а лучше — трех: прокальцитонина, пресепсина и С-реактивного белка. Возможно, в ближайшем будущем по мере накопления научных фактов по этой проблеме в арсенале гематологов и онкологов появятся четкие алгоритмы использования различных маркеров воспаления у пациентов с нейтропенией после химиотерапии.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** все авторы.

**Сбор и обработка данных:** Ю.Н. Дубинина.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.

**Подготовка рукописи:** все авторы.

**Окончательное одобрение рукописи:** В.О. Саржевский, В.Я. Мельниченко.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Passweg JR, Baldomero H, Bado P, et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(9):1139–48. doi: 10.1038/s41409-018-0153-1.
- Ochs L, Shu XO, Miller J, et al. Late infections after allogeneic bone marrow transplantation: comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. *Blood.* 1995;86(10):3979–86.
- Sorely JS, Shea TC. Prevention of infections in bone marrow transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11(2):459–77. doi: 10.1016/s0891-5520(05)70365-2.
- Massaro KSR, Costa SF, Leone C, Chamone DAF. Procalcitonin (PCT) and C-reactive Protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis.* 2007;7(1). doi: 10.1186/1471-2334-7-137.
- 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. [Sarzhetskii 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 oncology.* 2017;10(1):113–9. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-113-119. (In Russ)]
- 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.
- Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sestro 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.
- Krishnamani K, Gandhi LV, Sadashivudu G, et al. Epidemiologic, clinical profile and factors affecting the outcome in febrile neutropenia. *South Asian J Cancer.* 2017;6(1):25–7. doi: 10.4103/2278-330X.202565.
- Bates DW, Sands K, Miller E, et al. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. *Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group.* *J Infect Dis.* 1997;176(6):1538–51. doi: 10.1086/514153.
- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016;27(Suppl 5):v111–v118. doi: 10.1093/annonc/mdw325.
- Homsy J, Walsh D, Panta R, et al. Infectious complications of advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2000;8(6):487–92.
- Zembower TR. Epidemiology of infections in cancer patients. *Cancer Treat Res.* 2014;161:43–89. doi: 10.1007/978-3-319-04220-6\_2.
- European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003580.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003580.pdf). (accessed 30.07.2019).
- Павлушкина Л.В., Черневская Е.А., Дмитриева И.Б., Белобородова Н.В. Биомаркеры в клинической практике. *Поликлиника.* 2013;3:10–4. [Pavlushkina LV, Chernevskaya EA, Dmitrieva IB, Beloborodova NV. Biomarkers in clinical practice. *Poliklinika.* 2013;3:10–4. (In Russ)]
- Sbrana A, Torchio M, Comolli G, et al. Use of procalcitonin in clinical oncology: a literature review. *New Microbiol.* 2016;39(3):174–80.
- Pierrakos C, Vincent JV. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care.* 2010;14(1):R15. doi: 10.1186/cc8872.
- Kustan P, Horvath-Szalai Z, Muhl D. Nonconventional Markers of Sepsis. *2017;28(2):122–33.*
- Colak A, Yilmaz C, Toprak B, Aktogu S. Procalcitonin and Crp as biomarkers in discrimination of community-acquired pneumonia and exacerbation of COPD. *J Med Biochem.* 2017;36:122–6. doi: 10.1515/jomb-2017-0011.
- Gao LQ, Liu XH, Zhang DH, et al. Early diagnosis of bacterial infection in patients with septicopyemia by laboratory analysis of PCT, CRP and IL-6. *Exp Ther Med.* 2017;13(6):3479–83. doi: 10.3892/etm.2017.4417.
- Povoa P, Coelho L, Almeida, et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Crit Care.* 2006;10(2):R63. doi: 10.1186/cc4892.
- Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann NY Acad Sci.* 1982;389(1):406–18. doi: 10.1111/j.1749-6632.1982.tb22153.x.
- Palmieri C, Augsburger M. Markers for sepsis diagnosis in the forensic setting: state of the art. *Croat Med J.* 2014;55(2):103–14. doi: 10.3325/cmj.2014.55.103.
- Meisner M, Tschaikowsky K, Palmers T. Procalcitonin and CRP in septic shock: Inflammatory parameters with different kinetics. *Intens Care Med.* 1996;22(S1):s13. doi: 10.1007/BF01921187.
- Samraj RS, Zingarelli B, Wong HR. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock.* 2013;40(5):358–65. doi: 10.1097/Shk.0b013e3182a66bd6.
- Fujita MQ, Zhu B-L, Ishida K, et al. Serum C-reactive protein levels in postmortem blood – an analysis with special reference to the cause of death and survival time. *Forensic Sci Int.* 2002;130(2–3):160–6. doi: 10.1016/S0379-0738(02)00381-X.
- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805–12. doi: 10.1172/jci18921.
- Duzenli KD, Ozdemir ZC, Bor O. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. *Turk Pediatr Ars.* 2017;52(4):213–20. doi: 10.5152/TurkPediatrArs.2017.5312.
- Pineda-Roman M, Barlogie B, Tricot G, et al. High-dose melphalan-based autotransplants for multiple myeloma: the Arkansas experience since 1989 in 3077 patients. *Cancer.* 2008;112(8):1754–64. doi: 10.1002/cncr.23327.
- Kollu V, Mott SL, Khan R, et al. C-Reactive Protein Monitoring Predicts Neutropenic Fever Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *Cureus.* 2018;10(7):e2945. doi: 10.7759/cureus.2945.
- Ortega M, Rovira M, Almela M, et al. Measurement of C-reactive protein in adults with febrile neutropenia after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(7):741–4. doi: 10.1038/sj.bmt.1704409.
- Schots R, Kaufman L, Van Riet I, et al. Monitoring of C-reactive protein after allogeneic bone marrow transplantation identifies patients at risk of severe transplant-related complications and mortality. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22(1):79–85. doi: 10.1038/sj.bmt.1701286.
- Sato M, Nakasone H, Wada H, et al. Prediction of infectious events by the high-sensitivity C-reactive protein level before autologous hematopoietic cell transplantation for lymphoma and multiple myeloma. *Transplant Infect Dis.* 2013;15(4):E169–E171. doi: 10.1111/tid.12102.
- Massaro K, Costa SF. Role of Biomarkers as Predictors of Infection and Death in Neutropenic Febrile Patients after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2015;7(1):e2015059. doi: 10.4084/MJHID.2015.059.
- Sato M, Nakasone H, Oshima K, et al. Prediction of transplant-related complications by C-reactive protein levels before hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(5):698–702. doi: 10.1038/bmt.2012.193.
- Pavlu J, Kew AK, Taylor-Roberts B, et al. Optimizing patient selection for myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood.* 2010;115(2):4018–20. doi: 10.1182/blood-2010-01-263624.
- Wang XS, Shi Q, Shah ND, et al. Inflammatory markers and development of symptom burden in patients with multiple myeloma during autologous stem cell transplantation. *Clin Cancer Res.* 2014;20(5):1366–74. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-13-2442.
- Fassas AB, Miceli MH, Grazzlutti M, et al. Serial measurement of serum C-reactive protein levels can identify patients at risk for severe complications following autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma.* 2005;46(8):1159–61. doi: 10.1080/10428190500086121.
- Teachey DT, Lacey SF, Shaw PA, et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell

therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov.* 2016;6(6):664–79. doi: 10.1158/2159-8290.cd-16-0040.

**39.** Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000;49(Suppl 1):S57–61.

**40.** Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med.* 2008;36(3):941–52. doi: 10.1097/CCM.0B013E318165BABB.

**41.** Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin.* 2006;22(3):503–19. doi: 10.1016/j.ccc.2006.03.003.

**42.** Picariello C, Lazzeri C, Valente S, et al. Procalcitonin in acute cardiac patients. *Intern Emerg Med.* 2011;6(3):245–52. doi: 10.1007/s11739-010-0462-x.

**43.** Reinhart K, Bauer M, Riedelmann NC, et al. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(4):609–34. doi: 10.1128/cmr.0001612.

**44.** Assicot M, Gendrel D, Carsin H, 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.

**45.** Wu CW, Wu JY, Chen CK, et al. 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. *Support Care Cancer.* 2015;23(10):2863–72. doi: 10.1007/s00520-015-2650-8.

**46.** Schuttrumpf S, Binder L, Hagemann T, et al. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *Clin Infect Dis.* 2006;43(3):468–73. doi: 10.1086/505394.

**47.** Shomali W, Hachem R, Chaftari AM, et al. Can procalcitonin distinguish infectious fever from tumor-related fever in non-neutropenic cancer patients? *Cancer.* 2012;118(23):5823–9. doi: 10.1002/cncr.27602.

**48.** Meidani M, Khorvash F, Abolghasemi H, et al. Procalcitonin and quantitative C-reactive protein role in the early diagnosis of sepsis in patients with febrile neutropenia. *South Asian J Cancer.* 2013;2(4):216–9. doi: 10.4103/2278-330x.119913.

**49.** Ahn S, Lee YS, Lim KS, et al. Adding Procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer.* 2013;21(8):2303–8. doi: 10.1007/s00520-013-1787-6.

**50.** Chaftari AM, Hachem R, Reitzel R, et al. Role of Procalcitonin and Interleukin-6 in Predicting Cancer, and Its Progression Independent of Infection. *PLoS One.* 2015;10(7):e0130999. doi: 10.1371/journal.pone.0130999.

**51.** Jimeno A, Garcia-Velasco A, Val del O, et al. Assessment of Procalcitonin as a Diagnostic and Prognostic Marker in Patients with Solid Tumors and Febrile Neutropenia. *Cancer.* 2004;100(11):2462–9. doi: 10.1002/cncr.20275.

**52.** Carnino L, Betteto S, Loiacono M, et al. Procalcitonin as a predictive marker of infections in chemoinduced neutropenia. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136(4):611–5. doi: 10.1007/s00432-009-0699-9.

**53.** Dinness LV, Maraldo MV, Mortensen CE, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in patients with solid tumors. *Dan Med J.* 2014;61(12):A4984.

**54.** Giamarellou H, Giamarellou-Bourboulis EJ, 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.

**55.** Persson L, Engervall P, Magnuson A, et al. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(5):365–71. doi: 10.1080/00365540410020217.

**56.** Ruokonen E, Nousiainen T, Pulkki K, et al. Procalcitonin concentrations in patients with neutropenic fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999;18(4):283–5. doi: 10.1007/s100960050277.

**57.** Robinson JO, Lamoth F, Bally F, et al. Monitoring procalcitonin in febrile neutropenia: what is its utility for initial diagnosis of infection and reassessment in persistent fever? *PLoS One.* 2011;6(4):e18886. doi: 10.1371/journal.pone.0018886.

**58.** Patout M, Salaun M, Brunel V, et al. Diagnostic and prognostic value of serum procalcitonin concentrations in primary lung cancers. *Clin Biochem.* 2014;47(18):263–7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.09.002.

**59.** Scheinpflug K, Schalk E, Grabert E, et al. Procalcitonin is not useful to discriminate between infectious and noninfectious CrP elevations in patients with non-small cell lung cancer. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;36(9):1117–8. doi: 10.1017/ice.2015.134.

**60.** Yaegashi Y, Sato N, Suzuki Y, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother.* 2005;11(5):234–8. doi: 10.1007/s10156-005-0400-4.

**61.** Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, et al. The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models. *Crit Care.* 2010;14(Suppl 2):P19. doi: 10.1186/cc9122.

**62.** 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.

**63.** Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother.* 2012;18(6):891–7. doi: 10.1007/s10156-012-0435-2.

**64.** 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.

**65.** 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.

**66.** Korpelainen S, Intke C, Hamalainen S, et al. Soluble CD14 as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Hematological Patients with Febrile Neutropenia. *Dis Mark.* 2017;2017:1–8. doi: 10.1155/2017/9805609.

**67.** 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.

**68.** Stoma I, Karpov I, Uss A, et al. Diagnostic value of sepsis biomarkers in hematopoietic stem cell transplant recipients in a condition of high prevalence of gram-negative pathogens. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017;10(1):15–21. doi: 10.1016/j.hemonc.2016.09.002.

**69.** Ebisawa K, Koya J, Nakazaki K, et al. Usefulness of presepsin for early detection of infections in patients with hematologic disorders. *Clin Chim Acta.* 2018;486:374–80. doi: 10.1016/j.cca.2018.08.032.