

ДУБИНИНА ЮЛИЯ НИКОЛАЕВНА

**БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ В РАННЕЙ
ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Карпов Олег Эдуардович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Саржевский Владислав Олегович

Официальные оппоненты:

Митина Татьяна Алексеевна, доктор медицинских наук, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Семочкин Сергей Вячеславович, доктор медицинских наук, заведующий группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга Московского научного исследовательского онкологического институт им. П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита состоится «25» июня 2026 года в 15-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2026 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Гордеев Сергей Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Фебрильная нейтропения (ФН) является самым частым осложнением химиотерапии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (злокачественные лимфомы и множественная миелома). Вероятность развития ФН может достигать 100% после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с ауто-ТГСК) [Охмат В.А. и соавт., 2017; Taplitz R.A. et al., 2018]. У большинства пациентов отсутствуют как клинические, так и микробиологические подтверждения инфекционного агента [Охмат В.А. и соавт., 2017; Клясова Г.А., 2019; Balletto E. et al., 2015; Weber S. et al., 2021].

Агранулоцитоз, вторичный гуморальный иммунодефицит, инфекция, присоединившаяся в процессе лечения, – факторы, способные стремительно усугубить состояние пациента после ВДХТ с ауто-ТГСК, увеличивая риск развития сепсиса, септического шока и летального исхода до 10 % [Wingard J.R. et al., 2011].

В связи с этим необходимо наличие оптимального биомаркера воспаления в арсенале врача. Такой биомаркер воспаления должен помочь исключить или подтвердить инфекцию у пациентов после ВДХТ с ауто-ТГСК и дать возможность принять правильное клиническое решение. Поэтому поиск специфичного и чувствительного маркера инфекционных осложнений у онкогематологических пациентов после трансплантации является актуальной задачей.

Биохимические маркеры воспаления (биомаркеры) являются воспроизводимым измеряемым параметром физиологического или патологического процесса [Biomarkers Definitions Working Group, 2001; Niehues T., 2018]. Они широко применяются в клинической практике [Niehues T., 2018; Róvoa P. et al., 2023; Lehrnbecher T. et al., 2017]. Однако у “традиционных” биомаркеров возможности в группе пациентов с лимфомами и множественной миеломой ограничены. Для максимальной эффективности применения биомаркера важна его высокая специфичность и чувствительность [Dupuy A.M. et al., 2013].

В настоящее время нет единой точки зрения о том, какой из доступных биомаркеров является наиболее надёжным при определении прогноза возникновения системной инфекции и эффективности эмпирической антибактериальной (АБ) терапии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (ОГЗ) после ВДХТ с ауто-ТГСК.

Цель исследования

Определить диагностическое и прогностическое значения биохимических маркеров воспаления в диагностике инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями при проведении высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК.

Задачи исследования

1. Исследовать изменения уровней С-реактивного белка (С-РБ), прокальцитонина (ПКТ) и пресепсина (ПСП) у пациентов с ОГЗ после ауто-ТГСК в двух группах: с инфекционными осложнениями и без инфекционных осложнений (контрольная группа);
2. Оценить прогностическую ценность С-РБ, ПКТ и ПСП в отношении развития лихорадки у больных с ОГЗ после ауто-ТГСК;
3. Определить значение биомаркеров в оценке эффективности проводимой АБ терапии у больных с ОГЗ после ауто-ТГСК;
4. Выявить взаимосвязь между динамикой биомаркеров воспаления и бактериемией у больных с ОГЗ после ауто-ТГСК.

Методология и методы исследования

Работа носила характер обсервационного аналитического проспективного исследования группы из 139 пациентов взрослого возраста с ОГЗ после ВДХТ с ауто-ТГСК. Выделены группа пациентов с инфекционными осложнениями проводимого лечения и группа без инфекционных осложнений, или группа контроля. Основной метод исследования – клинический. Уровень доказательности III (доказательства, полученные в результате спланированного, не рандомизированного исследования, непрямых сравнительных, корреляционных

исследований и анализа клинических случаев), степень доказательности – В (результаты клинического исследования без рандомизации).

Научная новизна

Впервые проведен проспективный анализ трех наиболее значимых биохимических маркеров воспаления (С-РБ, ПКТ и ПСП) в когорте больных с ОГЗ при проведении ВДХТ с ауто-ТГСК.

Впервые установлено, что ПКТ характеризуется наибольшей специфичностью в отношении развития ФН у пациентов с ОГЗ после ауто-ТГСК.

Впервые показано, что ПСП может быть потенциальным маркером лабораторной оценки эффективности проводимой АБ терапии у пациентов с ОГЗ после ауто-ТГСК.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы состоит в том, что полученные в ходе исследования результаты дополняют существующие данные о возможности применения биомаркеров в группе пациентов с ОГЗ после ВДХТ с ауто-ТГСК. Полученные данные вносят вклад в развитие знаний о диагностическом потенциале С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина у пациентов в агранулоцитозе. Выявленные закономерности динамики изучаемых биомаркеров в данных условиях создают теоретическую базу для совершенствования существующих подходов к диагностике и тактике ведения инфекционных процессов в онкогематологии.

Практическая значимость состоит в:

- определении необходимости мониторинга концентрации ПКТ и ПСП у больных с ОГЗ после ауто-ТГСК;
- необходимости измерения уровня ПКТ на третий день после ауто-ТГСК для оценки риска развития ФН у пациентов с ОГЗ после ауто-ТГСК;
- определении уровня ПСП для лабораторной оценки эффективности эмпирической АБ на третий день лихорадки у пациентов с ОГЗ после ауто-ТГСК, у которых возникли инфекционные осложнения.

Личный вклад

Определение целей и задач исследования, анализ опубликованных ранее данных. Сбор и анализ представленного в диссертации материала. Участие в лечении пациентов, проведение ауто-ТГСК. Статистическая обработка материала. Самостоятельное написание текстов диссертации и автореферата. Автор непосредственно участвовал в подготовке публикаций результатов диссертационного исследования.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация Дубининой Юлии Николаевны соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («медицинские науки») и направлению исследований п. 3. «Разработка и совершенствования программ скрининга и ранней диагностики онкологических заболеваний».

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ОГЗ при развитии ранних инфекционных осложнений после ВДХТ с ауто-ТГСК наблюдается значимое повышение биомаркеров воспаления – С-РБ, ПКТ и ПСП;
2. ПКТ является наиболее специфичным маркером в отношении развития инфекции у пациентов с ОГЗ и нейтропенией после ВДХТ с ауто-ТГСК;
3. ПСП является информативным тестом в лабораторной оценке эффективности эмпирической АБ у пациентов с ОГЗ после ВДХТ с ауто-ТГСК;
4. Бактериемия у пациентов с ОГЗ и нейтропенией после ВДХТ с ауто-ТГСК не ассоциируется с более значимым повышением биомаркеров воспаления.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования Дубининой Юлии Николаевны внедрены в лечебно-диагностическую работу. Предложенный автором анализ биомаркеров воспаления в определенные временные точки после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в группе онкогематологических пациентов внедрен и применяется в работе отделения гематологии и химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Акт о внедрении в лечебную деятельность отделения от 01.09.2025 г.).

Материалы исследования использованы в преподавании цикла гематологии врачам-гематологам, врачам-онкологам, клиническим ординаторам и аспирантам, проходящим обучение на кафедре гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Акт о внедрении в образовательную деятельность от 01.09.2025 г.).

Апробация

Апробация диссертации состоялась 03 декабря 2025 года на совместном заседании кафедры гематологии и клеточной терапии, кафедры онкологии Института усовершенствования врачей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России и отделения гематологии и химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Материалы диссертации доложены: – на IV Евразийском гематологическом форуме, XXI ЕАФО Семинаре по онкопатологии «Клиническая гематология», Симпозиуме памяти Андрея Аркадьевича Новика (г. Санкт-Петербург, 2016 г.); 42-м Ежегодном конгрессе ЕВМТ (г. Валенсия, Испания, 2016 г.); 1-м Международном курсе по трансплантации ЕВМТ (г. Барселона, Испания, 2016 г.); XIII Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (г. Москва, 2016 г.); 43-м Ежегодном конгрессе ЕВМТ (г. Марсель, Франция, 2017 г.); 2-м Международном курсе по трансплантации ЕВМТ (г. Барселона, Испания, 2017 г.); 44-м Ежегодном конгрессе ЕВМТ (г. Лиссабон, Португалия, 2018 г.); 3-м Международном курсе по трансплантации ЕВМТ (г. Барселона, Испания, 2018 г.); Внеочередном XII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Трапезникова Н.Н., посвященном 25-летию АДИОР (г. Москва, 2021 г.); IV Московской Международной гематологической школе (г. Москва, 1-2 марта 2024 г.).

Публикации

Материалы диссертационного исследования изложены в полном объеме в 2 научных статьях в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 139 страницах печатного текста, включает введение, четыре главы, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 140 источников, из них 14 отечественных и 126 иностранных. В работе представлено 75 таблиц и 13 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование с апреля 2015 г. по ноябрь 2016 г. включено 139 пациентов с ОГЗ в возрасте от 18 до 66 лет: женщины – 75 (54%), 64 (46%) – мужчины. В исследование были включены пациенты с лимфомой Ходжкина (n=61), неходжкинскими лимфомами (n=35), множественной миеломой (n=42), макроглобулинемией Вальденстрема (n=1). В соответствии с целями и задачами исследования пациенты были разделены на две группы: группа пациентов с инфекционными осложнениями в раннем периоде после ауто-ТГСК и группа контроля.

Обследование пациентов в рамках исследования

Всем пациентам в день госпитализации (ДГ) проводилось стандартное обследование перед проведением ВДХТ с ауто-ТГСК для определения противопоказаний для лечения. Инфузия периферических гемопоэтических стволовых клеток проводилась на Д0. С-РБ, ПКТ, ПСП анализировались в ДГ, Д+1, Д+3, Д+7 и день выписки (ДВ). В зависимости от наличия или отсутствия ФН, пациенты были распределены на 2 группы (Рисунок 1): группа пациентов с инфекционными осложнениями (с дополнительными контрольными точками) и группа контроля (без инфекционных осложнений).

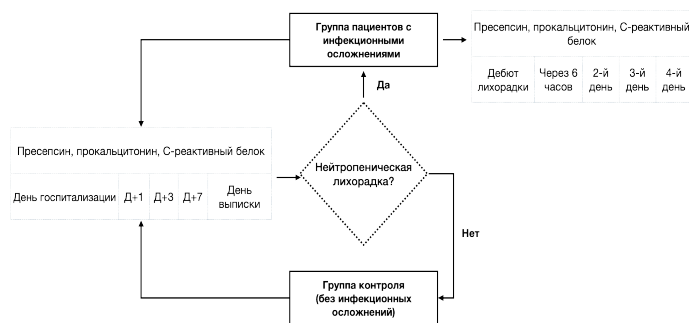


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Статистическая обработка данных

Расчеты выполнялись с использованием прикладных программ Microsoft Windows (Microsoft Excel, Microsoft Office 2013), STATISTICA 10 for Windows и R 4.4.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Различие считалось достоверным при доверительной вероятности не менее 95% (уровень значимости $p < 0,05$). Прогностическая значимость определялась как специфичность маркера –диагностика только доподлинно больных, приближающаяся к 100%.

Результаты исследования

Данные пациентов из группы инфекционных осложнений

В группу пациентов с инфекционными осложнениями вошло 99 человек: 49 женщин и 50 мужчин. Медиана возраста составила 40 лет (18–66). Медиана развития лихорадки составила 5 дней (1-10). При сравнении динамики С-РБ между основными точками исследования выявлены значимые различия, начиная с Д+3 (Таблица 1).

Сравнительный анализ ПКТ демонстрирует значимый рост маркера на Д+1 ($p=0,03$), а также значимые различия между Д+7 и Д+3 ($p < 0,001$) (Таблица 2).

Таблица 1 – Сравнительный анализ С-реактивного белка (мг/л) в группе инфекционных осложнений между плановыми точками исследования

Показатель	ДГ – Д+1	Д+1 – Д+3	Д+3 – Д+7	Д+7 – ДВ	ДГ – ДВ
Среднее значение	10,27–7,065	7,065–20,12	20,12–82,83	82,83–34,8	10,27–34,8
df	198	193	193	198	198
t-критерий	0,97	2,6	8,5	7	2
p-уровень	0,341	0,009	0	0	0,05

Таблица 2 – Сравнительный анализ прокальцитонина (нг/мл) в группе инфекционных осложнений между плановыми точками исследования

Показатель	ДГ – Д+1	Д+1 – Д+3	Д+3 – Д+7	Д+7 – ДВ	ДГ – ДВ
Среднее значение	0,084–0,134	0,134–0,23	0,23–0,42	0,42–0,693	0,084–0,693
df	198	193	193	198	198
t-критерий	2,2	0,26	3,5	0,16	0,185
p-уровень	0,03	0,777	<0,001	0,8	0,9

При анализе ПСП наблюдается статистически значимый рост ПСП с Д+1 (p=0,03). Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительный анализ пресепсина (пг/мл) в группе инфекционных осложнений между плановыми точками исследования

Показатель	ДГ – Д+1	Д+1 – Д+3	Д+3 – Д+7	Д+7 – ДВ	ДГ – ДВ
Среднее значение	171,3–235,23	235,23–293,3	293,3–492,1	492,1–331	171,3–331
df	196	193	193	198	196
t-критерий	2,2	2	2,3	1,7	3,3
p-уровень	0,03	0,04	0,023	0,084	0,0012

При проведении корреляционного анализа между уровнем лейкоцитов и ПСП на Д+3 - умеренная отрицательная связь ($r_s = -0,364$, $p < 0,001$) (Рисунок 2). Эта

корреляция может подтверждать гипотезу повышения ПСП у пациентов в агранулоцитозе за счет тканевых макрофагов и резидентных моноцитов.

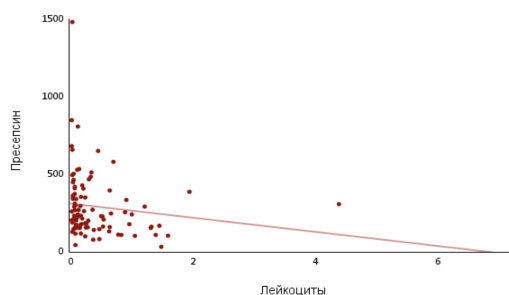


Рисунок 2 – Корреляция уровня пресепсина (пг/мл) и лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в группе инфекционных осложнений в Д+3

Для исключения влияния почечной недостаточности на ПСП проведен анализ динамики креатинина крови в стандартные дни исследования (Таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительный анализ креатинина (мкмоль/мл) в группе инфекционных осложнений между плановыми точками исследования

Показатель	ДГ – Д+1	Д+1 – Д+3	Д+3 – Д+7	Д+7 – ДВ	ДГ – ДВ
Среднее значение	87,9–89,583	89,583–82,1 6	82,16–76,4	76,4–79,646	87,9–79,646
df	198	194	198	198	198
t-критерий	1	0,33	1,26	0,26	2,36
p-уровень	0,288	0,8	0,219	0,77	0,023

Данные пациентов группы контроля

Группу пациентов без инфекционных осложнений, или группу контроля составили 40 пациентов: 26 женщин и 14 мужчин. Медиана возраста – 44 года (19–63). Значимые различия в оценке С-РБ наблюдались между Д+7 и Д+3 ($p < 0,001$), ДВ и Д+7 ($p=0,032$), а также между ДГ и ДВ ($p=0,004$) (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительный анализ С-реактивного белка (мг/л) в группе контроля между плановыми точками исследования

<i>Показатель</i>	<i>ДГ–Д+1</i>	<i>Д+1–Д+3</i>	<i>Д+3–Д+7</i>	<i>Д+7–ДВ</i>	<i>ДГ–ДВ</i>
Среднее значение	6,42–2,72	2,72–4	4–41,05	41,05–30,26	6,42–30,26
df	78	74	74	78	78
t-критерий	0.3	0.1	5.5	2,2	3
p-уровень	0,777	0,864	<0,001	0,032	0,004

В ДГ и Д+1 средние значения ПКТ составили 0,055 нг/мл и 0,0805 нг/мл, соответственно (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительный анализ прокальцитонина (нг/мл) в группе контроля между плановыми точками исследования

<i>Показатель</i>	<i>ДГ–Д+1</i>	<i>Д+1–Д+3</i>	<i>Д+3–Д+7</i>	<i>Д+7–ДВ</i>	<i>ДГ–ДВ</i>
Среднее значение	0,055–0,0805	0,0805–0,088	0,088–0,14	0,14–0,2	0,055–0,2
df	78	74	74	78	78
t-критерий	2,55	0,44	1,56	0,8	2,56
p-уровень	0,014	0,693	0,135	0,402	0,01

При анализе динамики ПСП статистически значимые различия наблюдались только между ДГ и ДВ (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительный анализ пресепсина (пг/мл) в группе контроля между плановыми точками

<i>Показатель</i>	<i>ДГ–Д+1</i>	<i>Д+1–Д+3</i>	<i>Д+3–Д+7</i>	<i>Д+7–ДВ</i>	<i>ДГ–ДВ</i>
Среднее значение	193,25–195,6	195,6–221,6	221,6–228,9	228,9–231	193,25–231
df	78	74	74	78	78
t-критерий	0,17	0,368	0,875	0,385	2,42

Продолжение таблицы 7

p-уровень	0,864	0,694	0,403	0,7	0,02
-----------	-------	-------	-------	-----	------

На Д+3 ($r_s=-0,162$, $p=0,344$) наблюдалась слабая отрицательная корреляция между уровнями ПСП и количеством лейкоцитов (Рисунок 3).

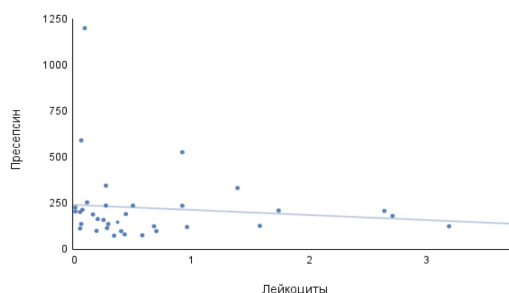


Рисунок 3 – Корреляция уровня пресепсина (пг/мл) и лейкоцитов ($\times 10^9$ /л) в группе контроля в Д+3

Сравнительный анализ креатинина в группе контроля между плановыми точками не выявил значимых отличий (Таблица 8).

Таблица 8 – Сравнительный анализ креатинина (мкмоль/л) в группе контроля между плановыми точками исследования

Показатель	ДГ–Д+1	Д+1–Д+3	Д+3–Д+7	Д+7–ДВ	ДГ–ДВ
Среднее значение	81,92–81,87	81,87–76,94	76,94–75,47	75,47–82,015	81,92–82,015
df	78	74	74	78	78
t-критерий	0,23	0,87	0,356	0,45	1
p-уровень	0,777	0,402	0,693	0,613	0,289

Сравнительный анализ биомаркеров между группой пациентов с инфекционными осложнениями и группой контроля

Нулевая гипотеза: отсутствует разница между группой с инфекционными осложнениями и группой контроля при оценке биомаркеров. С учетом медианы развития лихорадки (Д+5) сравнительный анализ выполнялся в Д+1 и Д+3 – дни,

предшествующие лихорадке. При сравнении показателей на Д+1 значимые различия были выявлены при анализе ПКТ и С-РБ (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнение С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина между группами на Д+1

<i>Маркер</i>	<i>Медиана маркера группы контроля</i>	<i>Медиана маркера группы инфекционных осложнений</i>	<i>p-уров.</i>	<i>N группы контроля</i>	<i>N группы инфекционных осложнений</i>
ПСП (пг/мл)	159,5	177,5	0,26	40	99
ПКТ (нг/мл)	0,07	0,1	<0,001	40	99
С-РБ (мг/л)	1,5	2,1	0,028	40	99

На Д+3 все три биомаркера продемонстрировали значимые различия между группами (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнение С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина между группами на Д+3

<i>Маркер</i>	<i>Медиана маркера группы контроля</i>	<i>Медиана маркера группы инфекционных осложнений</i>	<i>p-уров.</i>	<i>N группы контроля</i>	<i>N группы инфекционных осложнений</i>
ПСП (пг/мл)	173,5	234	0,006	36	94
ПКТ (нг/мл)	0,076	0,118	<0,001	36	94
С-РБ (мг/л)	1,75	9,9	<0,001	36	94

Статистически значимой ассоциации ПСП с развитием лихорадки в Д+1 установлено не было (отношения шансов для увеличения концентрации в 2 раза = 1,32 [95% ДИ: 0,86; 2,07], $p=0,209$), в Д+3 была отмечена тенденция к увеличению шансов развития лихорадки в среднем в 1,59 [95% ДИ: 1,01; 2,6] раза при увеличении ПСП в 2 раза ($p=0,054$). Увеличение ПКТ в каждые 2 раза в Д+1 было ассоциировано с увеличением шансов развития лихорадки в среднем в 2,47 [95% ДИ: 1,55; 4,15] раза ($p<0,001$), увеличение ПКТ в Д+3 было ассоциировано с

увеличением шансов развития лихорадки в 2,31 [95% ДИ: 1,4; 4,1] раза ($p=0,002$). Увеличение С-РБ в 2 раза в Д+1 было ассоциировано с увеличением шансов развития лихорадки в среднем в 1,3 [95% ДИ: 1,05; 1,63] раза ($p=0,021$), увеличение С-РБ в Д+3 было ассоциировано с увеличением шансов развития лихорадки в 1,5 [95% ДИ: 1,24; 1,86] раза ($p<0,001$) (Рисунок 4).

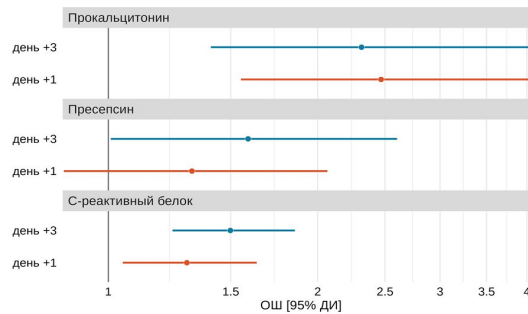


Рисунок 4 – Результаты анализа ассоциации концентрации С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина с шансами развития лихорадки (представлены отношения шансов для увеличения концентрации в 2 раза)

AUC для ПСП в качестве предиктора развития лихорадки составила 0,56 [95% ДИ: 0,45; 0,66] в Д+1 и 0,64 [95% ДИ: 0,53; 0,75] в Д+3. AUC для ПКТ в Д+1 составила 0,71 [95% ДИ: 0,61; 0,8], в Д+3 – 0,7 [95% ДИ: 0,6; 0,79]. AUC для С-РБ составила 0,62 [95% ДИ: 0,52; 0,72] и 0,75 [95% ДИ: 0,66; 0,84] в Д+1 и Д+3, соответственно (Рисунок 5).

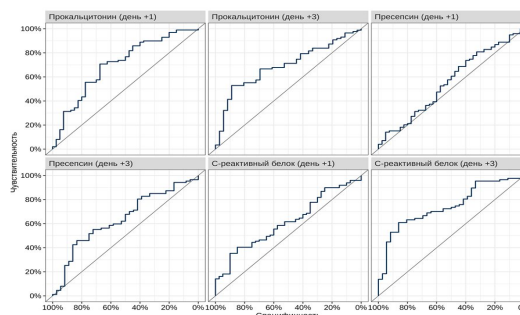


Рисунок 5 – Результаты ROC-анализа С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина в качестве предикторов развития лихорадки

Увеличение ПСП в Д+1 выше 139,5 пг/мл было ассоциировано с увеличением шансов развития лихорадки в 1,87 [95% ДИ: 0,86; 4,06] раза ($p=0,113$), чувствительность данного порогового значения составила 73,7% [95% ДИ: 63,9; 82,1], специфичность – 40% [95% ДИ: 24,9; 56,7], прогностическая ценность положительного результата – 75,3% [95% ДИ: 65,5; 83,5], прогностическая ценность отрицательного результата – 38,1% [95% ДИ: 23,6; 54,4] (Таблица 11). Увеличение ПСП в Д+3 выше 240,5 пг/мл было ассоциировано с увеличением шансов развития лихорадки в 4,26 [95% ДИ: 1,7; 12,3] раза ($p=0,004$), чувствительность данного значения составила 46% [95% ДИ: 35,2; 57], специфичность – 83,3% [95% ДИ: 67,2; 93,6], прогностическая ценность положительного результата – 87% [95% ДИ: 73,7; 95,1], прогностическая ценность отрицательного результата – 39% [95% ДИ: 28; 50,8].

Таблица 11 – Оптимальные пороговые концентрации С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина в качестве предикторов развития лихорадки

<i>Маркер</i>	<i>Порог</i>	<i>Чувствительность</i>	<i>Специфичность</i>
ПСП (Д+1), пг/мл	139,5	73,7% [63,9; 82,1]	40% [24,9; 56,7]
ПКТ (Д+1), нг/мл	0,08	70,7% [60,7; 79,4]	67,5% [50,9; 81,4]
С-РБ (Д+1), мг/л	4,05	40,4% [30,7; 50,7]	85% [70,2; 94,3]
ПСП (Д+3), пг/мл	240,5	46% [35,2; 57]	83,3% [67,2; 93,6]
ПКТ (Д+3), нг/мл	0,11	52,9% [41,9; 63,7]	88,9% [73,9; 96,9]
С-РБ (Д3), мг/л	6,25	60,9% [49,9; 71,2]	86,1% [70,5; 95,3]

Увеличение ПКТ в Д+1 выше 0,078 нг/мл было ассоциировано с увеличением шансов развития лихорадки в 5,01 [95% ДИ: 2,31; 11,4] раза ($p<0,001$), чувствительность данного значения составила 70,7% [95% ДИ: 60,7; 79,4], специфичность – 67,5% [95% ДИ: 50,9; 81,4], прогностическая ценность положительного результата – 84,3% [95% ДИ: 74,7; 91,4], прогностическая ценность отрицательного результата – 48,2% [95% ДИ: 34,7; 62]. Увеличение ПКТ в Д+3 выше 0,108 нг/мл было ассоциировано с увеличением шансов развития

лихорадки в 8,98 [95% ДИ: 3,23; 32,1] раза ($p < 0,001$), чувствительность данного значения составила 52,9% [95% ДИ: 41,9; 63,7], специфичность – 88,9% [95% ДИ: 73,9; 96,9], прогностическая ценность положительного результата – 92% [95% ДИ: 80,8; 97,8], прогностическая ценность отрицательного результата – 43,8% [95% ДИ: 32,2; 55,9].

Увеличение С-РБ в Д+1 выше 4,05 мг/л было ассоциировано с увеличением шансов развития лихорадки в 3,84 [95% ДИ: 1,57; 10,9] раза ($p = 0,006$), чувствительность данного значения составила 40,4% [95% ДИ: 30,7; 50,7], специфичность – 85% [95% ДИ: 70,2; 94,3], прогностическая ценность положительного результата – 87% [95% ДИ: 73,7; 95,1], прогностическая ценность отрицательного результата – 36,6% [95% ДИ: 26,8; 47,2]. Увеличение С-РБ в Д+3 выше 6,25 мг/л было ассоциировано с увеличением шансов развития лихорадки в 9,66 [95% ДИ: 3,69; 30,5] раза ($p < 0,001$), чувствительность данного значения составила 60,9% [95% ДИ: 49,9; 71,2], специфичность – 86,1% [95% ДИ: 70,5; 95,3], прогностическая ценность положительного результата – 91,4% [95% ДИ: 81; 97,1], прогностическая ценность отрицательного результата – 47,7% [95% ДИ: 35,1; 60,5].

Таким образом, было доказано, что наибольшей специфичностью в отношении развития лихорадки обладает ПКТ. Увеличение ПКТ в Д+3 выше 0,11 нг/мл ассоциируется с увеличением шансов развития лихорадки в 9 раз ($p < 0,001$, чувствительность данного порогового значения - 52,9%, специфичность – 88,9%).

Подгрупповой анализ: лабораторная оценка эффективности проводимой эмпирической антибактериальной терапии

Лабораторная оценка эффективности эмпирической АБ в группе пациентов с инфекционными осложнениями проводилась в дополнительные точки исследования (дебют лихорадки (ДЛ), через 6 часов, на 2, 3 и 4 дни). У 70 пациентов (70,7%) группы инфекционных осложнений проводимая эмпирическая АБ была эффективна. Клиническими критериями эффективности эмпирической АБ были нормализация температуры тела не позднее, чем через 48 часов после начала введения АБ и стабильное состояние пациента (отсутствие тахипноэ, тахикардии,

гипотонии и др.) У 29 пациентов (29,3%) группы инфекционных осложнений требовалась смена проводимой АБ или ее эскалация. Эти пациенты составили подгруппу неэффективной эмпирической АБ.

Значимые различия в подгрупповом анализе в динамике С-РБ наблюдались только на 4-й день после ДЛ ($p=0,036$) (Таблица 12).

Таблица 12 – Сравнительный анализ динамики С-реактивного белка (мг/л) между подгруппой с эффективной и неэффективной эмпирической антибактериальной терапией

<i>Точки анализа С-РБ</i>	<i>Медиана маркера подгруппы эффективной эмпирической АБ</i>	<i>Медиана маркера подгруппы неэффективной эмпирической АБ</i>	<i>p-уров.</i>	<i>Число пациентов подгруппы эффективной эмпирической АБ</i>	<i>Число пациентов подгруппы неэффективной эмпирической АБ</i>
ДЛ	75	32,45	0,2	63	16
Ч/з 6 часов	85,7	87,25	0,66	64	20
На 2-й день	76	96,3	0,57	68	24
На 3-й день	60,3	98,7	0,14	66	23
На 4-й день	35,2	56,9	0,036	68	27

ПКТ не продемонстрировал значимых различий при сравнении показателей между подгруппами (Таблица 13).

ПСП продемонстрировал значимые отличия в подгруппах уже на третий день после ДЛ (Таблица 14). Таким образом, ПСП может рассматриваться как потенциальный маркер лабораторной оценки эффективности АБ у пациентов с нейтропенией.

Таблица 13 – Сравнительный анализ динамики прокальцитонина (нг/мл) между подгруппой с эффективной и неэффективной эмпирической антибактериальной терапией

<i>Точки анализа ПКТ</i>	<i>Медиана маркера подгруппы эффективной эмпирической АБ</i>	<i>Медиана маркера подгруппы неэффективной эмпирической АБ</i>	<i>p-уров.</i>	<i>Число пациентов подгруппы эффективной эмпирической АБ</i>	<i>Число пациентов подгруппы неэффективной эмпирической АБ</i>
ДЛ	0,136	0,22	0,446	66	16
Ч/з 6 часов	0,192	0,25	0,41	65	20
На 2-й день	0,177	0,267	0,26	69	24
На 3-й день	0,168	0,235	0,26	68	23
На 4-й день	0,1445	0,157	0,88	69	27

Таблица 14 – Сравнительный анализ динамики пресепсина (пг/мл) между подгруппой с эффективной и неэффективной эмпирической антибактериальной терапией

<i>Точки анализа ПСП</i>	<i>Медиана маркера подгруппы эффективной эмпирической АБ</i>	<i>Медиана маркера подгруппы неэффективной эмпирической АБ</i>	<i>p-уров.</i>	<i>Число пациентов подгруппы эффективной эмпирической АБ</i>	<i>Число пациентов подгруппы неэффективной эмпирической АБ</i>
ДЛ	396,5	342	0,22	69	27
Ч/з 6 часов	379	496,5	0,43	66	24
На 2-й день	392	369,5	0,6	69	26
На 3-й день	279	601	0,005	69	24
На 4-й день	257	389	0,02	69	27

Взаимосвязь динамики биомаркеров воспаления и бактериемии

У 21 пациента (21,2%) бактериемия была подтверждена результатами посевов крови, преимущественно (65,3%) – грамположительными возбудителями. Анализ данных между подгруппой со стерильными посевами и подгруппой с

бактериемией проводился в Д+1 и Д+3. С-РБ не продемонстрировал значимых различий между подгруппами на Д+1 и Д+3 (Таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительный анализ С-реактивного белка (мг/л) между подгруппой пациентов со стерильными посевами и подгруппой пациентов с бактериемией в Д+1, Д+3

<i>Точка анализа С-РБ</i>	<i>Медиана маркеров подгруппы со стерильными посевами</i>	<i>Медиана маркеров подгруппы с бактериемией</i>	<i>р-уров.</i>	<i>N подгруппы со стерильными посевами</i>	<i>N подгруппы с бактериемией</i>
Д+1	1,95	2,75	0,89	77	20
Д+3	9,9	9,95	0,65	74	18

Статистически значимых отличий между подгруппами при анализе ПКТ выявлено не было (Таблица 16).

Таблица 16 – Сравнительный анализ прокальцитонина (нг/мл) между подгруппой пациентов со стерильными посевами и подгруппой пациентов с бактериемией в Д+1, Д+3

<i>Точка анализа ПКТ</i>	<i>Медиана маркеров подгруппы со стерильными посевами</i>	<i>Медиана маркеров подгруппы с бактериемией</i>	<i>р-уров.</i>	<i>N подгруппы со стерильными посевами</i>	<i>N подгруппы с бактериемией</i>
Д+1	0,108	0,087	0,14	77	20
Д+3	0,123	0,107	0,74	74	18

ПСП также не продемонстрировал различий между подгруппами (Таблица 17).

Таблица 17 – Сравнительный анализ пресепсина (пг/мл) между подгруппой пациентов со стерильными посевами и подгруппой пациентов с бактериемией в Д+1, Д+3

Точка анализа ПСП	Медиана маркеров подгруппы со стерильными посевами	Медиана маркеров подгруппы с бактериемией	p-уров.	N подгруппы со стерильными посевами	N подгруппы с бактериемией
Д+1	175,5	181,5	0,56	77	20
Д+3	232	261	0,5	74	18

AUC для ПСП в качестве предиктора развития бактериемии составила 0,56 [95% ДИ: 0,41; 0,7] в Д +1 и 0,54 [95% ДИ: 0,39; 0,69] в Д +3. AUC для ПКТ в Д +1 составило 0,57 [95% ДИ: 0,43; 0,7], в Д +3 – 0,53 [95% ДИ: 0,39; 0,67]. AUC для уровня С-РБ составила 0,53 [95% ДИ: 0,38; 0,68] и 0,56 [95% ДИ: 0,4; 0,72] в Д +1 и Д +3 соответственно (Рисунок 6).

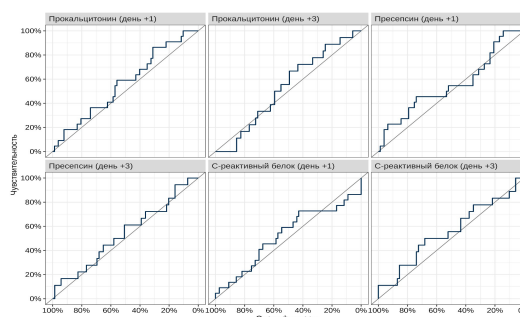


Рисунок 6 – Результаты ROC-анализа С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина в качестве предикторов развития бактериемии у пациентов с фебрильной нейтропенией

AUC для ПСП в качестве предиктора развития сепсиса или септического шока составила 0,73 [95% ДИ: 0,57; 0,89] в Д +1 и 0,7 [95% ДИ: 0,55; 0,86] в Д +3. AUC для ПКТ в Д +1 составила 0,57 [95% ДИ: 0,31; 0,84], в Д +3 – 0,48 [95% ДИ: 0,32; 0,65]. AUC для С-РБ составила 0,75 [95% ДИ: 0,6; 0,9] и 0,53 [95% ДИ: 0,28; 0,79] в Д +1 и Д +3 соответственно (Рисунок 7).

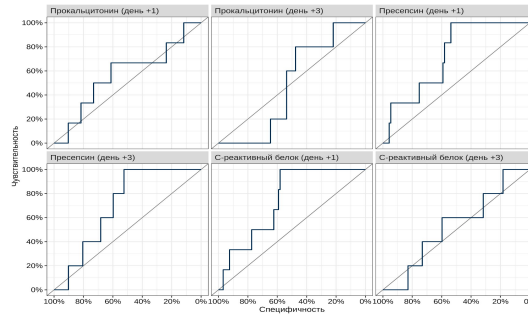


Рисунок 7 – Результаты ROC-анализа С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина в качестве предикторов развития сепсиса или септического шока у пациентов с лихорадкой

Таким образом, проведенный статистический анализ не выявил взаимосвязи между динамикой уровня биомаркеров и такими событиями как бактериемия, сепсис и септический шок. Возможно, что полученные результаты связаны с небольшим числом пациентов в исследовании с указанными событиями.

Выводы

1. У пациентов с онкогематологическими заболеваниями после ауто-ТГСК при развитии инфекционных осложнений наблюдается значимое повышение С-реактивного белка и прокальцитонина уже на Д+1 после инфузии столовых клеток, а на Д+3 – всех трех биомаркеров. При этом нейтропения и агранулоцитоз после трансплантации не препятствует повышению пресепсина;
2. Наибольшей специфичностью в отношении развития лихорадки обладает прокальцитонин: увеличение прокальцитонина в Д+3 выше 0,11 нг/мл ассоциируется с увеличением шансов развития лихорадки в 9 раз ($p < 0,001$, чувствительность данного порогового значения - 52,9%, специфичность – 88,9%);
3. Пресепсин, в отличие от С-реактивного белка и прокальцитонина, обладает прогностической значимостью в оценке эффективности эмпирической антибактериальной терапии: получены значимые различия по уровню пресепсина в подгруппе с эффективной и неэффективной эмпирической антибактериальной

терапией на 3-й день после начала лихорадки: 279 пг/мл и 601 пг/мл соответственно ($p=0,005$);

4. Отсутствует взаимосвязь между динамикой уровня биомаркеров воспаления и бактериемией: не были получены статистически значимые отличия по показателям С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина в подгруппе пациентов со стерильными посевами и подгруппе пациентов с бактериемией.

Практические рекомендации

1. В систему оказания медицинской помощи стационара, выполняющего ВДХТ с ауто-ТГСК, необходимо включить возможность ежедневного мониторинга концентрации прокальцитонина и пресепсина;

2. Пациентам стационара, выполняющего ВДХТ с ауто-ТГСК, рекомендовано измерение прокальцитонина на Д+3 после инфузии гемопоэтический столовых клеток для оценки риска развития инфекционных осложнений. Уровень прокальцитонина выше 0,11 нг/мл ассоциируется с повышением риска инфекции в 9 раз, что требует увеличения частоты мониторинга данного биомаркера (ежедневные измерения). Дальнейшее повышение уровня прокальцитонина при отсутствии лихорадки должно стать причиной диагностического поиска (в первую очередь для исключения системной и очаговой инфекции);

3. Для лабораторного контроля эффективности эмпирической антибактериальной терапии рекомендуется измерять уровень пресепсина на третий день после дебюта лихорадки. Снижение пресепсина указывает на успешность терапии, тогда как его повышение может служить сигналом к дополнительному обследованию (дополнительные микробиологические и инструментальные исследования) и коррективке лечения.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с необходимостью валидации установленных пороговых значений биомаркеров и их интеграции с клиническими шкалами в единые прогностические модели. Особый интерес представляет изучение динамики биомаркеров у пациентов с разными нозологическими формами онкогематологических заболеваний, особенно у пациентов с развитием реакции «трансплантат против хозяина», где дифференциальная диагностика между инфекцией и иммунным конфликтом представляет значительные сложности. Кроме того, важным направлением является поиск новых предикторов неблагоприятных исходов, включая септический шок.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Применение биомаркеров воспаления для прогноза инфекционных осложнений после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Ю. Н. Дубинина, В. О. Саржевский, В. Я. Мельниченко, Н. Е. Мочкин // Онкогематология. – 2025. – Т.20. – №3. – С. 104–119.

2. Биомаркеры воспаления как предикторы инфекционных осложнений у пациентов с лимфомами после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток / Ю. Н. Дубинина, В. О. Саржевский, В. Я. Мельниченко [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2025. – Т.11. – №3. – С. 289–301.