

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Саржевский Владислав Олегович

Москва – 2026 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Инфекционные осложнения у пациентов онкогематологического профиля 12	
1.2 Методы диагностики инфекционных осложнений у пациентов после высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток / костного мозга.....	20
3. Обеспечение адекватного объема образцов крови (не менее 20 мл в каждый флакон) для оптимального выявления бактериемии и кандидемии. 22	
1.3 Биохимические маркеры воспаления	24
1.3.1 <i>C-реактивный белок</i>	25
1.3.2 <i>Прокальцитонин</i>	28
1.3.3 <i>Пресепсин</i>	34
1.4 Заключение	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1 Клиническая характеристика исследуемых групп.....	41
2.2 Обследование пациентов в рамках исследования.....	46
2.2.1 <i>Обследование пациентов группы инфекционных осложнений</i>	47
2.2.2 <i>Обследование пациентов группы контроля</i>	49
2.3 Исследование биохимических маркеров воспаления.....	50
2.3.1 <i>Тест-система для определения C-реактивного белка</i>	50
2.3.2 <i>Тест-система для определения прокальцитонина</i>	50
2.3.3 <i>Тест-система для определения пресепсина</i>	50
2.4 Термины и понятия, применяемые в исследовании	51
2.5 Применяемая антибактериальная терапия	52
2.6 Статистическая обработка данных	53
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	55

3.1 Клинико-лабораторная характеристика пациентов с инфекционными заболеваниями	55
3.1.1 Клиническая характеристика группы пациентов с инфекционными осложнениями	55
3.1.2 Лабораторные результаты группы пациентов с инфекционными осложнениями	56
3.1.3 Антибактериальная терапия в группе пациентов с инфекционными осложнениями	60
3.1.4 Инфекционные осложнения	61
3.1.5 Динамика С-реактивного белка в группе инфекционных осложнений	64
3.1.6 Динамика прокальцитонина в группе инфекционных осложнений	66
3.1.7 Динамика пресепсина в группе инфекционных осложнений	68
3.1.8 Динамика креатинина в группе инфекционных осложнений	72
3.2 Клинико-лабораторная характеристика пациентов группы контроля	74
3.2.1 Клиническая характеристика пациентов группы контроля	74
3.2.2 Лабораторные и клинические результаты пациентов группы контроля	75
3.2.3 Динамика С-реактивного белка в группе контроля	79
3.2.4 Динамика прокальцитонина в группе контроля	80
3.2.5 Динамика пресепсина в группе контроля	81
3.2.6 Динамика креатинина в группе контроля	83
3.3 Сравнительный анализ биомаркеров между группой пациентов с инфекционными осложнениями и группой контроля	84
3.4 Подгрупповой анализ: оценка эффективности проводимой эмпирической антибактериальной терапии	90
Полученные данные могут свидетельствовать о том, что пресепсин может быть потенциальным биомаркером оценки ответа проводимой антибактериальной терапии у пациентов после ВДХТ с ауто-ТГСК, несмотря	

на агранулоцитоз, отсутствие клеток иммунного ответа, ответственных за экспрессию данного маркера.	97
3.5 Взаимосвязь динамики биомаркеров воспаления и бактериемии	97
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	102
ВЫВОДЫ.....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень её разработанности

Фебрильная нейтропения (ФН) представляет собой наиболее частое осложнение цитостатической терапии онкогематологических пациентов. Риск развития ФН может достигать 100% [1, 2]. При этом только у 20-40% пациентов подтверждается наличие инфекционного агента [1, 3, 4]. У 15-20% выявляется полибактериальная инфекция [5]. Вероятность летальности от инфекционных осложнений у гематологических пациентов может достигать 60% [6-8].

ФН играет значимую роль в снижении общесоматического статуса пациента, усугублении сопутствующей патологии, увеличении межкурсовых промежутков, развитии системной инфекции и летальности. Риски возникновения ФН увеличиваются у пациентов высокой группы, к которым относятся пациенты после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с ауто-ТГСК) [6].

Длительная нейтропения, вторичный гуморальный иммунодефицит, предшествующая химиотерапия, сопутствующая патология, инфекция, присоединившаяся в процессе лечения, в совокупности способны молниеносно ухудшить состояние пациента, увеличивая риск развития сепсиса и септического шока. В группе онкогематологических пациентов сепсис и септический шок глобально могут достигать 15%. Эти пациенты с высокой вероятностью попадают в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Летальность может достигать 42% в результате сепсиса и 53,4% от септического шока, а летальность в первый день ФН – 3,2% [9, 10].

Инфекция у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (ОГЗ) может вести к снижению эффективности системного лечения вследствие редукции дозы препаратов и отсроченного введения препаратов. Статус заболевания на момент трансплантации также оказывает влияние на исход не только лечения в целом, но и на исход инфекционного осложнения, в частности. Лечение пациента в ОРИТ, применение дорогостоящих антибактериальных

препаратов (АБ) и манипуляций существенно ухудшает прогноз и экономическую составляющую лечения. Например, по данным Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛЗ) летальность при проведении трансплантации костного мозга может достигать 4-5% у пациентов в ремиссии и до 10% у пациентов, находящихся в стабилизации [11]. Летальность от септического шока на 14, 28, 90 день у пациентов в стабилизации или прогрессировании заболевания была выше, чем у пациентов в ремиссии.

ФН представляет собой серьезную проблему из-за необходимости применения АБ, увеличения антибиотикорезистентности известных штаммов и появления новых полирезистентных штаммов возбудителей. Применение центральных венозных катетеров существенно увеличивает риски инфекции кровотока. Частота катетер-ассоциированной инфекции кровотока (КАИК) достигает 0,5-10 случаев на 1000 дней. Летальность от КАИК зависит от нескольких факторов, включая сопутствующую патологию, тип центрального катетера, возбудитель, и может достигать 12-40% [12].

В связи с вышеуказанным клиницисты находятся в постоянном поиске «идеального» лабораторного показателя воспаления, который может исключить или подтвердить инфекцию. Этот показатель должен быть специфичным и чувствительным, результат должен быть получен как можно быстрее.

С одной стороны, лучшим решением будет предотвратить инфекцию. Это возможно достичь с помощью оптимальной профилактики у пациентов высокого риска развития ФН. С другой стороны, учитывая, что избежать развития инфекции у пациентов данного профиля практически невозможно, ранняя диагностика инфекционных осложнений позволит своевременно провести диагностический поиск и назначить оптимальную терапию.

Биохимические маркеры воспаления (биомаркеры) широко применяются в клинической практике: при диагностике инфекционных осложнений, для мониторинга ответа на проводимое лечение, в некоторых исследовательских группах для решения вопроса об отмене антибиотиков [13-15]. Однако

биомаркеры имеют ограниченные возможности в определении сепсиса и воспалительных реакций, а также вероятности дальнейшего исхода. Новые биомаркеры для диагностики инфекционных осложнений тестируются последние несколько лет, однако лишь некоторые из них прошли множество клинических исследований и были допущены к применению в клинической практике [15, 16]. Применение ряда биомаркеров ограничено ввиду их недостаточной специфичности и чувствительности.

Своевременная диагностика инфекционных осложнений является основой раннего начала адекватной терапии, существенно влияя на исход инфекционного процесса. Таким образом, поиск специфичных, быстро реагирующих на инфекции биомаркеров, является актуальной задачей современной онкогематологии.

Цели 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.

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 работы

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.

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

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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация 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».

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследования основаны на 139 пациентах. Работа выполнена с применением современных клинических и инструментальных методов обследования, статистическая обработка результатов исследования выполнена в программах Microsoft Windows (Microsoft Excel, Microsoft Office 2013), STATISTICA 10 for Windows и R 4.4.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Достоверность представленных данных подтверждается актом проверки первичной документации от «25» ноября 2025 года.

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.);

– на 42-м Ежегодном конгрессе EBMT (г. Валенсия, Испания, 2016 г.);

– на 1-м Международном курсе по трансплантации EBMT (г. Барселона, Испания, 2016 г.);

на XIII Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (г. Москва, 2016 г.);

– на 43-м Ежегодном конгрессе EBMT (г. Марсель, Франция, 2017 г.);

– на 2-м Международном курсе по трансплантации EBMT (г. Барселона, Испания, 2017 г.);

– на 44-м Ежегодном конгрессе EBMT (г. Лиссабон, Португалия, 2018 г.);

- на 3-м Международном курсе по трансплантации EBMT (г. Барселона, Испания, 2018 г.);
- на Внеочередном XII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Трапезникова Н.Н., посвященном 25-летию АДИОР (г. Москва, 2021 г.);
- на IV Московской Международной гематологической школе (г. Москва, 1-2 марта 2024 г.).

Публикации по теме диссертации

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

Структура и объем диссертации

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Инфекционные осложнения у пациентов онкогематологического профиля

Лечение онкогематологических пациентов базируется на широком спектре химиотерапевтических препаратов, моноклональных антител, таргетной терапии. Стратегия интенсификации лечения для определенных нозологий остается золотым стандартом достижения долгосрочной ремиссии. Интенсификация лечения представлена проведением высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной (ауто-ТГСК) или аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) или костного мозга (ТКМ). При этом 10-летняя общая выживаемость пациентов, получивших интенсивное лечение, достигает 85% [11].

Инфекционные нежелательные явления (НЯ) остаются значимым осложнением проводимого лечения, представляя собой основную проблему в увеличении затрат на лечение и вероятной летальности [11]. Это обусловлено как самим заболеванием, так и цитотоксическим действием химиотерапии на кроветворение [17].

Степень и продолжительность нейтропении напрямую коррелируют с риском инфицирования [18], что было описано в когорте пациентов с острым миелоидным лейкозом Bodey et al. в 1966 г. [19]. Особенностью течения инфекции у пациентов с нейтропенией является отсутствие яркой клинической картины и отсроченные признаки локализованной инфекции в связи с глубоким иммунодефицитом [18]. Нарушение общего клеточного и местного гуморального иммунитета, токсическое поражение органов, наличие дополнительных рисков, таких как центральный венозный катетер (ЦВК), пожилой возраст, сопутствующая патология, инфекции в анамнезе в совокупности с глубиной и длительностью нейтропении, приводят к развитию фебрильной нейтропении (ФН) [20, 21]. По некоторым данным частота всех инфекционных осложнений может близиться к 80-100% в первую очередь из-за выраженной и длительной нейтропении [1]; развитие сепсиса и септического шока может достигать 25-30%,

а вероятность летального исхода – 11% [2]. Фактически, ФН может быть единственным признаком инфекции в этой популяции. Поэтому данное осложнение требует неотложной и тщательной терапии.

Фебрильную нейтропению определяют как однократное повышение температуры тела $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ в ротовой полости или прямой кишке (эквивалентно $\geq 38,1^{\circ}\text{C}$ в подмышечной впадине) или устойчивую температуру $\geq 38^{\circ}\text{C}$ в ротовой полости или прямой кишке (эквивалентно $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ в подмышечной впадине) в течение ≥ 1 часа по данным Американского общества клинических онкологов (An American Society of Clinical Oncology – ASCO), Американского общества по инфекционным заболеваниям (Infectious Diseases Society of America – IDSA) и Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), или ≥ 2 часов, согласно рекомендациям Европейского общества медицинских онкологов (European Society for Medical Oncology – ESMO), у пациента с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 500 клеток/мкл или планируемым снижением АЧН менее 500 клеток/мкл в течение 48 часов после проведенного лечения [6, 22, 23].

Как правило, снижение АЧН наблюдается примерно через 7 дней после проведенного цитотоксического лечения. У пациентов с солидными раками реже наблюдаются глубокие и длительные нейтропении, а ФН встречается у 5-30% пациентов в большинстве случаев – в первом цикле лечения. У онкогематологических пациентов ситуация противоположная: пациенты, получающие ВДХТ, подвержены длительной нейтропении, в среднем 14 дней. В такой ситуации риск развития инфекционных осложнений гораздо выше, и примерно 80% пациентов будут иметь как минимум один эпизод ФН [18].

Между интенсивностью химиотерапии и длительностью нейтропении существует связь, которая косвенно указывает на вероятность развития ФН. В зависимости от схемы системного лечения вероятность ФН может быть более 20%, то есть высокой, умеренной – 10-20%, и низкой – менее 10% [23], но в клинической практике проводится стратификация пациентов на две группы: высокого и низкого риска инфекционных осложнений [6]. Как правило, у

пациентов высокого риска ожидаемая продолжительность нейтропении более 7 дней, они имеют сопутствующие заболевания и/или низкий общесоматический статус, относятся к старшей возрастной группе. Кроме того, основной диагноз, по поводу которого пациент получает терапию, также является фактором риска и распределяет пациента в подгруппы, например острый лейкоз или другие заболевания, при которых пациент получает химиотерапию высокого или умеренного риска нейтропении. Пациенты, получающие ВДХТ с ТГСК, всегда находятся в высоком риске ФН. Именно по этой причине данная когорта получает профилактику для снижения потенциального риска инфекции. Для пациентов низкого риска ожидаемая продолжительность нейтропении составляет ≤ 7 дней – они, как правило, не имеют сопутствующей патологии или компенсированы, а также получают химиотерапию низкого или умеренного риска развития ФН. Для пациентов, не получающих рутинно профилактику инфекционных НЯ, необходимо применять прогностические индексы вероятности ФН: Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) и The Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) [2, 22].

Индекс MASCC был опубликован в 2000 году и позволяет идентифицировать пациентов с ФН, потенциальными осложнениями и низким риском летального исхода [21]. Раннее выявление пациентов низкого и высокого риска осложнений позволяет применять менее интенсивную профилактику бактериальной инфекции (Таблица 1). Данный алгоритм был валидирован и может выявлять пациентов низкого риска с 91% положительной прогностической ценностью, специфичностью 68% и чувствительностью 71% [21, 23].

Таблица 1 – Шкала Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)

<i>Показатель</i>	<i>Баллы</i>
Выраженность симптомов фебрильной нейтропении	
– отсутствуют или минимальные	5
– умеренные	3
– выраженные	0

Отсутствие гипотензии (сАД > 90 мм рт. ст.)	5
Отсутствие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)	4
Отсутствие инвазивного микоза в анамнезе	3
Отсутствие обезвоживания, требующего парентерального введения жидкости	3
Пациент не госпитализирован на момент дебюта лихорадки	3
Возраст <60 лет	2

Максимальное количество баллов составляет 26; при этом низкий риск расценивается как 21 балл и более, то есть вероятность последующих осложнений у пациента с ФН очень низкая и таким пациентам может быть рекомендовано продолжать терапию и наблюдение дома. Крайне высокий риск (≤ 15 баллов) предполагает лечение в условиях отделения реанимации, а высокий – госпитализацию. Таким образом, MASCC <21 балла свидетельствует о повышении риска инфекционных осложнений, в частности сепсиса, и высоком риске летального исхода [22].

Шкала CISNE может применяться как дополнительный калькулятор расчета риска для выявления потенциальных значимых осложнений в группе клинически стабильных пациентов, получающих химиотерапию с низким или умеренным риском ФН (Таблица 2).

Шкала представлена шестью переменными, и по результатам оценки пациент может быть отнесен в группу низкого риска (0 баллов), промежуточного (1-2 балла) и высокого (3 балла и более) с вероятностью летального исхода $\geq 13\%$ [2].

Для пациентов низкого риска с MASCC ≥ 21 балла для принятия окончательного решения о необходимости госпитализации или амбулаторного ведения пациента в случае развития ФН дополнительно оценивается шкала CISNE. Пациентам низкого риска по CISNE, получившим терапию умеренного или низкого риска, может быть рекомендовано амбулаторное лечение ФН [2].

Таблица 2 – The Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE)

Показатель	Баллы
Общесоматический статус ECOG-PS ≥ 2	2
ХОБЛ	1
Хроническое сердечно-сосудистое заболевание	1
Мукозит ≥ 2 -й степени, согласно критериям токсичности CTCAE	1
Моноциты $< 0,2 \times 10^9$ /л	1
Стресс-индуцированная гипергликемия	2

Пациенты, получившие ВДХТ вне зависимости от типа трансплантации, находятся в группе высокого риска различных инфекционных осложнений. Ранние инфекционные осложнения (< 100 дней после инфузии стволовых клеток/костного мозга) встречаются по данным Европейского общества по трансплантации костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation – EBMT) примерно у 50% пациентов, а поздние (≥ 100 дней после трансплантации) в 7-30% случаев [24]. В среднем уровень нейтрофилов восстанавливается в течение 1-3 недель после ТГСК/ТКМ. При этом важным является восстановление не только АЧН, но и других клеточных популяций, участвующих в регуляции иммунного ответа: НК-клетки восстанавливаются 3-6 месяцев, В-лимфоциты и CD8⁺ Т-лимфоциты могут восстанавливаться 6-12 месяцев, а CD4⁺ – до 2 лет [25, 26].

Наиболее частым проявлением инфекции в нейтропении является ФН с отсутствием клинических симптомов инфекции и положительных микробиологических посевов. Клинически и микробиологически доказанные инфекции встречаются реже: на микробиологически подтвержденные инфекции приходится 11-40% случаев ФН. Летальность может составлять 5-60% в случае резистентной флоры [1, 6-8]. Современные возможности позволяют диагностировать инфекционные осложнения и чаще выявлять возбудителя.

Необходимо учитывать и спектр выявляемых микроорганизмов, который может меняться. В девяностые годы грамположительные бактерии были ведущей причиной бактериемии, особенно на фоне профилактического применения фторхинолонов. Далее возникла тенденция к росту грамотрицательных бактерий и инвазивному микозу, а в последнее время – к мультирезистентным грамотрицательным бактериям, продуцирующим бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), или резистентным к карбапенемам энтеробактериям [1, 3, 4, 7]. Это обусловлено ростом трансплантаций от неродственных доноров, применением режимов кондиционирования пониженной интенсивности, а также применением длительной иммуносупрессии [27, 28]. Инфекции, вызванные грамотрицательными палочками, ранее были основной причиной летальности от инфекции при нейтропении. Применение профилактической антибактериальной терапии, а также быстрое эмпирическое назначение препаратов в дебюте лихорадки позволили снизить уровень летальности [4].

Основными источниками бактериальных инфекций на этапе до приживания трансплантата являются венозные катетеры (периферические и центральные) и нормальная кишечная флора, а инфекционные осложнения представлены бактериемией, пневмониями и мукозитами [4, 20]. Инфекции мочевой системы встречаются реже и преимущественно у пациентов с мочевым катетером.

Бактериемия встречается чаще в период агранулоцитоза: у 5-10% пациентов после проведенной ауто-ТГСК и у 20-40% – после алло-ТГСК [4, 7, 29]. Выявляемость зависит от лечебного учреждения; в среднем встречаемость грамположительных и грамотрицательных бактерий составляет 55% и 45% соответственно, с колебаниями от 85% и 15% до 30% и 70% соответственно, с общей тенденцией к росту грамотрицательных кокков [4]. В России частота встречаемости грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов примерно одинаковая (46% и 48%) с высокой частотой БЛРС (43%) [1, 3, 30].

Наиболее часто выделяемыми изолятами грамотрицательных бактерий являются *Escherichia coli* (24,2%), *Klebsiella spp.* (16,3%), *Pseudomonas spp.* (4,8%)

и *Enterobacter* spp. (2,7%). Среди грамположительных организмов идентифицируются *Enterococcus* spp. (16,3%), *Streptococcus viridans* (12,2%), коагулазонегативные стафилококки (5,4%) и *Corynebacterium* spp. (5,0%). Энтеробактерии, продуцирующие БЛРС, составляют 25,1% [31].

Общая летальность в результате инфекции у пациентов онкогематологического профиля в среднем составляет 12,3%, при этом в некоторых исследованиях летальность в первые 30 дней после инфузии клеток может достигать 15,2-22% [5]. Прогноз ухудшается у пациентов с инфекцией, вызванной полимикробной флорой. Полимикробная инфекция, определяемая как инфекция, вызванная минимум двумя микроорганизмами в течение 72 часов от дебюта лихорадки, снижает 30-дневную общую выживаемость [32]. Частота встречаемости полимикробной инфекции достигает 10%. Факторами риска развития полимикробной флоры являются не только нейтропения и применение системных стероидов, но и нейтропенический колит, холангит, стентирование желчных путей и другие заболевания желудочно-кишечного тракта. В сравнении с мономикробной полимикробная инфекция чаще представлена мультирезистентными микроорганизмами (20,6% и 12,9%, соответственно, $p=0,003$). Также она имеет более высокие ранние (15% и 1,4%, $p=0,04$) и общие (32% и 20,9%, $p < 0,001$) показатели летальности [32]. Похожие результаты были опубликованы НМИЦ Гематологии [29].

Легочные осложнения встречаются в 15-50% случаев ТГСК/ТКМ и являются одной из ведущих причин летальности после ТГСК по результатам исследований [33-35]. Частота тяжелых легочных осложнений у реципиентов после ауто-ТГСК ниже, чем после алло-ТГСК. Такая корреляция объясняется отсутствием реакции “трансплантат-против-хозяина” (РТПХ) и длительной иммуносупрессией, а также режимами кондиционирования с применением тотального облучения тела.

Pneumocystis jiroveci (ранее *Pneumocystis carinii*) pneumonia (PJP), признанная аскомицетным грибом, вызывает тяжелое инфекционное осложнение у лиц с ослабленным иммунитетом, в том числе у реципиентов ТГСК, и способна

приводить к фульминантной дыхательной недостаточности [36]. До повсеместного введения в профилактику триметоприма/сульфаметоксазола РЈР диагностировалась в 5-37% случаев и была ведущей причиной летальности с вероятностью до 65% [35, 37-39]. Однако в настоящее время, благодаря профилактике, риск развития РЈР значительно снизился, и сейчас данное НЯ встречается реже. Частота зарегистрированных случаев составляет 1-6% [36, 40].

Среди нежелательных явлений, сопровождающих проведение ТГСК/ТКМ, повреждения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются достаточно распространенными и могут иметь неспецифические симптомы [41]. Суммарно все НЯ, связанные с ЖКТ, можно называть единым термином «мукозит», несмотря на то что данные проявления гораздо шире. Симптоматика может зависеть от пораженного отдела [42]. В сравнении с другими НЯ мукозит ротовой полости является одним из самых распространенных: его встречаемость может достигать 75-100% у пациентов после ВДХТ с ТГСК [43]. Это достаточно ожидаемо, так как высокая скорость пролиферации клеток слизистой оболочки ротовой полости делает их мишенью для цитостатиков. Мукозит обычно представлен в виде воспаления слизистой оболочки, проявляющегося эритемой, язвами и иногда геморрагическим синдромом [41, 44].

Таким образом, у пациентов онкогематологического профиля присутствует многообразие инфекционных осложнений. Некоторые осложнения могут представлять трудности в диагностике. Суммируя, решение инфекционных осложнений в данной когорте больных требует комплексного подхода, направленного на профилактику инфекций, своевременную диагностику и соответствующую стратегию лечения для улучшения результатов лечения и снижения риска тяжелых осложнений.

1.2 Методы диагностики инфекционных осложнений у пациентов после высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток / костного мозга

Признаки и симптомы инфекции у пациентов после ВДХТ часто смазаны или отсутствуют: лихорадка может быть единственным проявлением инфекции у пациента с нейтропенией. С учетом едва уловимых изменений в дебюте и резкого ухудшения состояния в дальнейшем любые минимальные колебания температуры до целевых значений рекомендуется пристально мониторировать. Определение клинически и/или микробиологически документированной инфекции может привести к изменению режима эмпирической антибактериальной терапии. Модификации в терапии должны базироваться на выявленном или предполагаемом, в случае если патоген не обнаружен, возбудителе и на данных чувствительности к АБ в конкретной клинике [2, 6].

Пациентам с ФН рекомендовано выполнить как минимум два забора образцов крови для последующего бактериологического посева. В идеале один забор крови рекомендуется сделать из периферической вены, а второй – из ЦВК, при его отсутствии – из другой периферической вены, с последующим переходом от профилактической к эмпирической антибактериальной терапии. Забор крови рекомендовано выполнять во флаконы с аэробной и анаэробной средой [45]. У детей допускается меньший объем крови для анализа. В некоторых центрах забор крови ограничен 1% объема циркулирующей крови (ОЦК). Поскольку ОЦК составляет 70 мл/кг, тогда объем крови для бактериологического посева для пациента массой 40 кг составит 28 мл, а для пациента массой 10 кг – 7 мл [46]. В двух ретроспективных исследованиях продемонстрировано, что с помощью 2 проб крови удастся выявить до 80-90% возбудителей. Для достижения оптимального результата (96% и более) необходимо 3 пробы крови [47, 48].

Эксперты IDSA считают, что у онкологических и онкогематологических пациентов необходимо выполнить забор крови из всех просветов ЦВК и из периферической вены. Часть экспертов считает, что пункция периферической

вены не является необходимой манипуляцией в данной когорте больных ввиду отсутствия периферического венозного доступа. Хотя такая тактика в рутинной практике не рекомендована, так как КАИК не может быть исключена без одновременного исследования периферической крови [49-51]. Если после начала АБ в течение 48-72 часов лихорадка сохраняется, то возможно взятие 2 посевов крови из ЦВК и/или периферической вены каждые 2 дня [6, 52]. Большинство экспертов считает, что при отсутствии клинических изменений и стабильности пациента необходимости в частых бактериологических посевах нет. Каждый последующий эпизод лихорадки после 48-72 часов от дебюта следует рассматривать как новый эпизод инфекции, требующий бактериологического тестирования.

К наиболее частым локализациям инфекционных НЯ дополнительно к инфекции кровотока относятся кожные покровы, дыхательная система и желудочно-кишечный тракт [6, 53].

Несмотря на то, что пациент после инфузии стволовых клеток/костного мозга в период нейтропении находится в боксированном отделении, сбор жалоб и анамнеза необходимы. Подробный сбор жалоб и осмотр пациента включает выявление новых, специфических для локализации симптомов. Необходим тщательный осмотр пациентов с ФН для обнаружения локализаций с высокой вероятностью инфицирования: кожа, особенно места установки катетеров, ротовая полость, пищеварительный тракт, легкие и промежность [6].

ЕВМТ рекомендует следующий алгоритм действий врача в дебюте ФН у пациентов после ВДХТ с ТГСК/ТКМ (Таблица 3) [6, 15, 45, 54].

Таблица 3 – Алгоритм действий в случае развития фебрильной нейтропении у пациентов после ВДХТ с ТГСК/ТКМ

- | |
|---|
| <p>(а). Два образца крови (1 образец это 1 флакон с аэробной и 1 флакон с анаэробной средой)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Один образец должен быть взят из центрального венозного катетера2. Необходимо соблюдать правила асептики для снижения риска контаминации |
|---|

3. Обеспечение адекватного объема образцов крови (не менее 20 мл в каждый флакон) для оптимального выявления бактериемии и кандидемии
(b). Тщательный клинический осмотр <ol style="list-style-type: none"> 1. Выявление признаков инфицирования ЦВК 2. Боль в промежности, исключение формирования абсцесса 3. Поражение кожи и ногтей, свидетельствующее о вероятном грибковом процессе 4. Диарея, появление перитонеальных симптомов 5. Катаральные явления верхних дыхательных путей, исключение вирусных заболеваний 6. Мукозит ротовой полости 7. Очаговые и/или менингеальные симптомы
(c). Другие микробиологические исследования согласно клинической картине, например, посев мокроты, токсин <i>Clostridium difficile</i> и др.
(d). Рентгенологические исследования, основанные на клинической картине

Кроме посевов крови по показаниям должны выполняться посевы других биологических жидкостей с целью поиска источника инфекции:

1. **Мокроту** направляют на бактериологический анализ при наличии продуктивного кашля. Проведение бронхоскопии с последующим бактериологическим анализом бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) показано при выявлении изменений по данным лучевых методов исследований.

2. **Смывы из носоглотки** рекомендовано проводить при подозрении на респираторную вирусную инфекцию, а также в зимнее время. Анализ проводится на предмет выявления аденовируса, вирусов гриппа А и В, парагриппа, РС-вируса.

3. **Моча.** Бактериологическое исследование мочи рекомендовано при наличии отклонений в клиническом анализе мочи, установленном мочевого катетере или при наличии инфекции мочевыводящих путей, в том числе, в анамнезе.

4. **Кал.** У пациентов с энтеропатией рекомендовано провести исследование кала на наличие *Clostridium difficile*. Определение бактериальной культуры, яиц и

паразитов не имеет большого значения, если пациент не пребывал до лечения в эндемичной зоне.

5. Исследование **спинномозговой жидкости** показано при подозрении на менингит.

6. Осмотр **кожи** и проведение биопсии. В случае инфекции кожи необходимо взять биопсию с пораженных участков для проведения цитологического/гистологического исследования [6, 55].

Роль рентгенологических методов исследования представляется относительно спорным вопросом. EBMT предлагает компьютерную томографию (КТ), а не рентгенографию при подозрении на поражение легких, поскольку рентгенография грудной клетки имеет слишком низкую чувствительность для выявления пневмонии у пациентов с нейтропенией [54]. ESMO предлагает вначале делать рентгенографию легких, а через 72 часа, при вероятной неэффективности терапии и продолжающейся лихорадке, провести уже КТ органов грудной клетки.

Рентгенография органов грудной клетки является рутинной [23]. Однако некоторые исследования ставят данную рекомендацию под вопросом, а часть трансплантационных центров исключает данную методику из своих стандартов. Проводилась ретроспективная и независимая оценка корреляции ФН с изменениями на рентгенограмме легких в отсутствии симптомов и признаков инфекции, а также влияние данного исследования на смену антибактериальной терапии. У 2,4% пациентов без признаков инфекции на рентгенограмме легких были обнаружены изменения в пользу инфекционных осложнений, при этом у 16% пациентов с симптомами инфекции также были обнаружены изменения на рентгенограмме. И только у 1,1% пациентов данное исследование привело к замене препарата [56].

В последние десятилетия был достигнут прогресс в раннем выявлении сепсиса, а также в снижении летальности вследствие него. Однако процент неблагоприятного исхода все равно остается достаточно высоким, особенно для

алло-ТГСК. Поэтому современная диагностика инфекционных осложнений остается приоритетом.

Успех в лечении ФН требует незамедлительной диагностики и терапии в ответ на потенциальную инфекцию. Поэтому наличие маркеров, применяемых в практике, способных указать на наличие инфекции или ее предсказать и оценить эффективность проводимого лечения, поможет предотвратить осложнения и снизить вероятность развития антибиотик-резистентных штаммов, а также уменьшить риск неблагоприятного исхода.

1.3 Биохимические маркеры воспаления

Биохимический маркер воспаления, или биомаркер, представляет собой воспроизводимый измеряемый параметр физиологического или патологического состояния [13, 57]. В контексте ФН биомаркеры стоит рассматривать как индикаторы неконтролируемой патологической реакции на возбудитель или ответ на антибактериальную терапию. Биомаркеры могут помочь прогнозированию течения заболеваний или осложнений [13, 14].

В идеале биомаркер должен быть как высокочувствительным (вероятный положительный результат среди инфицированных пациентов), так и обладать высокой специфичностью (истинно отрицательный результат среди неинфицированных пациентов). В практической работе важна высокая специфичность теста, т.к. ее целью является подтверждение клинического диагноза. Для количественных тестов установление ROC-кривых позволяет выбрать наилучший компромисс между чувствительностью и специфичностью теста. [58].

Клиническая значимость биомаркеров для дифференциальной диагностики инфекции высокого риска и потенциального летального исхода у реципиентов ТГСК имеет особую роль в определенных эпидемиологических ситуациях, которые характеризуются полирезистентной грамотрицательной флорой. Заболеваемость и летальность, связанные с трансплантацией, а также отдаленные

последствия инфекционных осложнений являются ограничивающими факторами лечения. Однако в настоящее время нет универсального маркера, позволяющего прогнозировать вероятное появление и течение инфекции. Своевременное назначение АБ имеет решающее значение для снижения летальности. Оценка эффективности лечения клинически и по результатам динамики биомаркеров может способствовать уменьшению времени воздействия препаратов или замены препаратов при условии неэффективности, не дожидаясь клинических проявлений и ухудшения.

Биомаркеры должны отвечать концепции SMART:

- чувствительный и специфичный – sensitive & specific;
- измеряемый – measurable;
- доступный – available & affordable;
- воспроизводимый – responsive & reproducible;
- своевременный – timely.

А также быть независимыми от проводимого лечения и, в идеале, от сопутствующей патологии. При этом быстрый ответ биомаркера на стимул не всегда хорошо: это может свидетельствовать о его нестабильности в плазме крови [59]. В связи с этим возникает необходимость одновременного применения сразу нескольких биомаркеров в процессе диагностики и терапии [16].

В настоящее время известно более 250 биомаркеров [60]. При этом только С-реактивный белок (С-РБ) является единственным биомаркером, указанным в алгоритмах стратификации риска инфекционных осложнений Международных рекомендаций по лихорадке и нейтропении у детей с онкологическими заболеваниями и после ТГСК/ТКМ от 2017 г. [15].

1.3.1 С-реактивный белок

С-реактивный белок, получивший свое название за способность осаждать С-полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, был первым описанным и введенным в практику биомаркером воспаления [61, 62]. Он относится к группе пентраксинов,

высококонсервативному семейству пентамерных белков [63]. С-РБ состоит из пяти полипептидных субъединиц с молекулярной массой 115-140 кДа и синтезируется в печени в ответ на действие цитокинов, в частности, интерлейкина-6 (ИЛ-6), очень быстро после однократного воспалительного стимула. Уровень С-РБ начинает повышаться через 4-6 часов после стимуляции, каждые 8 часов он удваивается, достигая своего максимума через 36-50 часов [14, 64]. Медиана концентрации данного маркера у здорового человека составляет 0,8 мг/л, однако стимулирующие воспалительные механизмы способны увеличить его в 10000 раз и более. Период полувыведения С-РБ в плазме составляет около 19 часов и является постоянным: на его уровень не влияет ни иммуносупрессия (системные стероиды или нейтропения), ни почечная недостаточность и заместительная почечная терапия, и он существенно не различается у людей с циррозом печени или без него [14, 65, 66].

С-РБ остается на высоком уровне в течение всего острофазного ответа. Как только активность стимуляции прекращается, циркулирующая концентрация маркера начинает стремительно падать и возвращается на уровень до-тканевого повреждения. Вследствие быстрого ответа, короткого периода полувыведения, значимого увеличения концентрации данный биомаркер достаточно широко применяется в клинической практике [67].

С-РБ продемонстрировал свою предиктивную роль в возникновении лихорадки у пациентов с бактериемией [68]. Кроме того, он может быть суррогатным маркером, который предшествует клиническому проявлению инфекции, инфекционным осложнениям и сепсису в когорте пациентов с ослабленным иммунитетом [69-71].

С-РБ был проанализирован в группе онкогематологических пациентов в конце 1980-х годов, когда в дебютных исследованиях данный маркер применялся в дифференциальной диагностике острой РТПХ и инфекционных НЯ у реципиентов донорского костного мозга [72]. Результаты исследований как подтверждали предиктивную роль С-РБ в группе пациентов с ФН, так и отвергали. Сомнения в первую очередь связаны непосредственно с самим

механизмом синтеза маркера и распространяются на группу пациентов после ТГСК/ТКМ. После трансплантации наблюдаются высокие уровни цитокинов, а, следовательно, уровень С-РБ также достаточно высокий. В связи с этим возникают сложности в предиктивной и прогностической значимости маркера, несмотря на то что некоторые исследователи применяют маркер для выявления пациентов низкого риска септических осложнений и летального исхода для продолжения лечения в амбулаторных условиях [73]. С-РБ является единственным биомаркером, который участвует в стратификации риска инфекционных осложнений в педиатрической группе [15].

При ретроспективной оценке С-РБ с применением регрессивной модели Кокса у пациентов с множественной миеломой (ММ) после проведенной ауто-ТГСК было выявлено, что С-РБ может быть эффективным маркером в данной когорте. При многопараметрическом анализе высокие значения С-РБ были связаны с более чем пятикратным увеличением риска инфекционных осложнений по сравнению с не определяемыми уровнями маркера ($<0,5$ мг/дЛ), и максимальные уровни С-РБ были выше у пациентов с ФН, чем в группе, где лихорадки не было ($p < 0,01$). Также было продемонстрировано, что при проведении тандемной трансплантации риск инфекции возрастает в 3 раза ($p < 0,01$) [73].

В одной из последних публикаций Shimony et al. указывает на то, что С-РБ в динамике растет как в группе пациентов с лихорадкой, так и в группе пациентов с химиоиндуцированной нейтропенией без лихорадки [74]. Медиана данного биомаркера в группе с лихорадкой составила 70 мг/л (0-380), в группе без лихорадки – 50 мг/л (0-230) ($p=0,009$). При сравнении групп пациентов с ФН и микробиологически доказанной инфекцией (МДИ) также отмечалась значимая разница в динамике маркера: в группе со стерильными посевами и лихорадкой медиана С-РБ составила 60 мг/л (0-380), а в группе с доказанными бактериальными посевами – 130 мг/л (60-270) ($p=0,011$). Кроме того, авторы продемонстрировали, что повышение С-РБ до инфекционного события в группе

бактериемии начинается раньше, чем в группе со стерильными посевами ($p=0,013$) [74].

Не все исследования демонстрируют связь динамики маркера и его прогноза в развитии инфекции. Реактивность С-РБ на стимул достаточно выраженная. Медианные значения С-РБ в дебюте лихорадки значимо выше в случае инвазивной грибковой инфекции в сравнении с другими этиологическими факторами лихорадки: 98,8 мг/дл и 28,8 мг/дл соответственно ($p=0,027$). На второй день повышения температуры тела С-РБ также остается значимо выше в случае микоза: 172 мг/дл и 78,4 мг/дл соответственно ($p=0,002$). У пациентов с МДИ значения С-РБ были >100 мг/дл, тогда как значимой разницы в динамике показателей у пациентов с клинически документированной инфекцией и пациентов со стерильными посевами не наблюдалось. При пороговом значении 200 мг/дл, С-РБ имеет положительную прогностическую ценность, равную 66,7%, и отрицательную прогностическую ценность, равную 97% для диагностики инвазивного микоза в сравнении с ФН и стерильными посевами, что позволяет достигнуть эффективности 94,5% [75]. С-РБ не всегда способен предсказать этиологию или тяжесть течения инфекции в самом дебюте лихорадки. Через 2 дня после дебюта ФН С-РБ, как маркер в рамках дифференциальной диагностики, может дискриминировать этиологические факторы лихорадки, достигая пиковых значений при тяжелом течении инфекции, которое также позволяет дифференцировать клиническая картина, состояние пациента и другие инструментальные методы диагностики.

1.3.2 Прокальцитонин

Прокальцитонин (ПКТ) является прогормоном кальцитонина и в норме вырабатывается нейроэндокринными клетками щитовидной железы, легких и почек. Этим можно объяснить высокую концентрацию ПКТ у пациентов, перенесших тиреоидэктомию, у пациентов с тяжелыми бактериальными инфекциями, а также влиянием скорости клубочковой фильтрации и

заместительной почечной терапии на уровне маркера [76, 77]. В условиях инфекции продукция ПКТ осуществляется всеми клетками организма [78-80]. Синтез ПКТ, как и С-РБ, провоцируется клеточным повреждением или инфекционным компонентом. Преимуществом применения ПКТ в сравнении с С-РБ является быстрое повышение маркера после приложения стимула: концентрация ПКТ начинает расти через 3-4 часа после воздействия, достигая своего пика через 24 часа, а период полувыведения составляет 24-35 часов [13, 80, 81]. О ПКТ как о маркере воспаления и инфекционных осложнений заговорили достаточно давно [82, 83]. Однако по-настоящему «популярным» маркер стал только в XXI веке, когда вошел в стандарты клинической диагностики инфекционных осложнений [84].

ПКТ обладает высокой специфичностью и чувствительностью при постановке диагноза «сепсис», в отличие от С-РБ, но не удовлетворяет критериям «идеального биомаркера» в диагностике септических осложнений. Его чувствительность ограничена в диагностике абсцессов, грибковой инфекции и туберкулеза. Также он не очень специфичен после хирургических вмешательств и у пациентов с аутоиммунными заболеваниями [16].

Данных о диагностической и прогностической ценности ПКТ как маркера инфекционных осложнений больных в нейтропении немного [85-87]. В журнале *Clinical Microbiology and Infection* в 2004 г. Giamarellou et al. описали 158 больных с ФН: уровень ПКТ >5 нг/мл был прямо пропорционален наличию тяжелого сепсиса, а уровень ПКТ $<0,5$ нг/мл с большей долей вероятности исключал инфекцию [86].

В другом исследовании оценивалась корреляция уровня ПКТ и шкалы MASCC с целью прогнозирования риска развития бактериемии и септического шока у пациентов с ФН и низким риском инфекционных осложнений [88]. В анализе участвовало 355 пациентов: у 35 (9,9%) течение нейтропении осложнилось бактериемией, у 25 (7,0%) - септическим шоком. ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл и MASCC <21 независимо предсказывали бактериемию, а ПКТ $\geq 1,5$ нг/мл и MASCC <21 были независимыми факторами для развития септического шока. По

результатам анализа было выдвинуто предположение, что введение прокальцитонина в рутинную клиническую практику наряду со шкалой MASCC может способствовать улучшению стратификации пациентов с низким риском ФН [88].

Проводился ретроспективный анализ ПКТ для прогнозирования динамики пациентов с ФН в отделениях реанимации или общего профиля. По результатам анализа было выявлено, что повышение ПКТ у пациентов с ФН при госпитализации имело корреляцию с летальным исходом в стационаре ($p < 0,001$), что было аналогично при сравнении с когортой без нейтропении. Прокальцитонин имел более высокую чувствительность и отрицательную прогностическую ценность в отношении летальности при госпитализации в ОРИТ в группе с нейтропенией [89].

Согласно данным крупного обзора, ПКТ продемонстрировал диагностическую значимость в развитии инфекционных осложнений, и его актуальность растет в случае бактериальной инфекции или сепсиса. Кроме того, было продемонстрировано прогностическое значение маркера в плане ответа на антибактериальную терапию и исход лечения [16].

Текущие рекомендации Национального института здравоохранения Великобритании пришли к выводу, что в настоящее время недостаточно доказательств в поддержку рутинного применения ПКТ для принятия решения о прекращении антибактериальной терапии [90]. Все опубликованные результаты и все текущие исследования не включают пациентов с ослабленным иммунитетом, в частности с нейтропенией. Небольшое пилотное исследование RAnTher по изучению возможной стоп-терапии антибиотика в зависимости от динамики ПКТ включило 28 пациентов в возрасте до 18 лет, у 13 из которых зарегистрировано 16 фебрильных эпизодов. Пациенты в основном были с солидными новообразованиями, у двух пациентов проведена ТГСК. В 8 эпизодах лихорадки клинически и/или микробиологически доказанная инфекция выявлена не была. В половине таких случаев динамика ПКТ позволила снизить длительность или объем получаемой АБ терапии. ПКТ $< 0,5$ нг/мл не исключал клинически

подтвержденную инфекцию, что подчеркивало важность учета клинической ситуации и результатов других исследований [91].

Wu et al. в свою очередь оценивали возможности различных биомаркеров, таких как С-РБ, ПКТ и ИЛ-6, в ранней диагностике тяжелых инфекций у пациентов с ФН. ПКТ оказался наиболее эффективным в диагностике бактериальных инфекций, однако этих данных все еще недостаточно, чтобы стать стандартом в диагностике инфекционных осложнений у пациентов с ФН [70].

У пациентов с МДИ уровень ПКТ был статистически значимо выше, чем у пациентов, у которых возбудитель не был выявлен, а также отсутствовала симптоматика инфекции [88, 92, 93]. Такие же результаты опубликовали Jimeno et al. [94]. В исследовании было проанализировано 104 пациента с химиоиндуцированной нейтропенией и ФН. Уровни ПКТ были статистически значимо выше в группе пациентов с микробиологически доказанной инфекцией, в сравнении с группой с клинически-диагностированной инфекцией или группой пациентов со стерильными посевами, что было значимо ($p < 0,01$). В другом анализе 64 пациента с ФН после химиотерапии достигли более высоких значений ПКТ в группе с диагностированным сепсисом и тяжелым течением инфекции в сравнении с группой без таковых — 28,65 нг/мл и 2,48 нг/мл соответственно ($p=0,0001$) [93].

Часть исследователей считает, что ПКТ не может применяться как маркер воспаления у пациентов с нейтропенией, потому что уровень данного маркера у пациентов с распространенным опухолевым процессом или после проведенного лечения уже может быть выше в дебюте [16]. На уровень ПКТ могут оказывать влияние разные факторы. Уровень ПКТ у пациентов с острыми лейкозами может быть выше, чем у пациентов с солидными новообразованиями или гематологическими заболеваниями: 0,09 и 0,05 нг/мл соответственно ($p < 0,0015$) [95]. Carnino et al. получили результаты, которые противоречат вышеуказанным исследованиям: уровень ПКТ не отличался между группами с инфекционными осложнениями и без, и медиана в обеих группах была одинаковой ($p=0,85$). Кроме того, они обнаружили, что у пациентов в стационаре уровень ПКТ был значимо

выше, чем у пациентов, наблюдавшихся амбулаторно: 0,1 нг/мл и 0,05 нг/мл соответственно ($p < 0,0013$) [96].

После проведенной ТГСК значение ПКТ может коррелировать с длительностью лихорадки. В группе с высоким уровнем ПКТ медиана лихорадки достигала 10 дней, а в группе с нормальными значениями – 4, что было статистически значимым ($p=0,000$). Кроме того, практически во всех эпизодах сепсиса ПКТ повышен и может иметь предиктивную роль в летальности пациентов после ТГСК в условиях ОРИТ [97].

ПКТ не всегда демонстрировал своей предиктивности в дифференциальной диагностике инфекционных осложнений. Если сравнивать его с С-РБ, то ПКТ, несмотря на более быструю реакцию в ответ на стимул, повышается примерно в половине всех случаев ФН [75]. В дебюте лихорадки значимых отличий между разными этиологическими факторами лихорадки не наблюдается ($p=0,314$). ПКТ растет через 48 часов, однако нет значимых различий между группами пациентов без доказанной инфекцией, с доказанными микробиологически и/или клинически инфекциями и инвазивным микозом. При этом в группах МДИ и инвазивного микоза есть тенденция к росту ПКТ в сравнении с группой с клинически доказанной инфекцией и группой со стерильными посевами, но незначимая [75]. Сопоставимые данные публикует и Jimeno: рост маркера на 50% и более от исходного уровня может свидетельствовать о бактериемии [94].

Связь биомаркера и вероятной бактериемии была продемонстрирована и в другом исследовании. Как и в вышеуказанном от Ahn et al. [88], авторы применяли шкалу MASCC, но хотели ответить на вопрос: «Может ли биомаркер заменить MASCC?» [98]. Было идентифицировано более 500 пациентов с ФН, оценивался не только уровень ПКТ, но и лактата. Уровень лактата также является маркером септических осложнений: уровень >4 ммоль/л ассоциирован с повышенным риском летального исхода, а повышенный уровень лактата в течение 48 часов у гемодинамически стабильных пациентов может свидетельствовать о высокой вероятности септического шока. У пациентов с ПКТ $\geq 0,25$ нг/мл 14-дневная летальность была выше, чем у пациентов с уровнем

маркера $<0,25$ нг/мл: 5,2% и 0,7%; $p=0,002$), а также была более высокая частота инфекций кровотока и длительность госпитализации. Логистический регрессионный анализ показал, что пациенты с ПКТ $\geq 0,25$ нг/мл и лактатом $>2,2$ ммоль/л с большей вероятностью госпитализируются, длительность их госпитализаций >7 дней, у них выше вероятность бактериемии и летальности в течение 14 дней в сравнении с группой пациентов с более низкими значениями маркеров. Кроме того, ПКТ продемонстрировал свою значимость в диагностике инфекции в сравнении со шкалой MASSC ($p = 0,003$) или лактатом ($p < 0,0001$) [98].

О возможной дискриминационной значимости ПКТ в диагностике инфекции свидетельствует исследование, в котором было проанализировано 614 фебрильных эпизодов гематологических пациентов. Было отмечено, что ПКТ был выше у пациентов с грамотрицательной инфекцией, чем у пациентов с инвазивным микозом: 0,58 нг/мл и 0,22 нг/мл соответственно ($p=0,045$). У пациентов с лихорадкой на фоне бактериальной инфекции ПКТ также был выше, чем у пациентов без доказанной микробиологически и/или клинически инфекцией: 0,49 нг/мл и 0,2 нг/мл ($p < 0,001$). При сравнении с пациентами из группы контроля, то есть без нейтропении, ПКТ также продемонстрировал значимость в дифференциальной диагностике бактериальных и не бактериальных эпизодов. При совместном анализе С-РБ и ПКТ в обеих когортах только ПКТ продемонстрировал свою эффективность в диагностике в обеих группах, в то время как С-РБ значимо не менялся в группе пациентов с нейтропенией [99].

ПКТ может иметь определенный потенциал в диагностике грамотрицательной инфекции [100]. В крупном мета-анализе, включающем не только данные пациентов с нейтропенией, но и с нормальными значениями лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, опубликовано, что самые низкие значения под кривой наблюдались у пациентов с нейтропенией и гематологическими заболеваниями. При этом ПКТ был более чувствительным маркером, чем С-РБ, но не показал различий в диагностике грамотрицательных бактерий при сравнении с ИЛ-6 [101].

Еще одно исследование продемонстрировало, что ПКТ может быть предиктором грамтрицательной инфекции. 682 пациента после трансплантации были включены в исследование. Кроме ПКТ оценивался также уровень С-РБ и Д-димера. Все три маркера показали значимое повышение в группе пациентов с МДИ. ПКТ достигал своих максимальных значений в ситуации грамтрицательных бактериальных агентов ($p=0,002$). При этом высокие значения были достигнуты как в группе пациентов с агранулоцитозом, так и в группе, где пациенты уже вышли из агранулоцитоза. При оценке биомаркеров в когортах агранулоцитоза и нормальных значений нейтрофилов при условии бактериемии ПКТ и Д-димер продемонстрировали существенное повышение. Снижение ПКТ в динамике коррелировало с улучшением выживаемости после ТГСК [102].

1.3.3 Пресепсин

Пресепсин (ПСП) представляет собой растворимый N-концевой фрагмент рецептора макрофагов CD14 с молекулярной массой 13 кДа. CD14 является поверхностным клеточным гликопротеином, экспрессируемым на клетках иммунного ответа: макрофаги, моноциты, В-лимфоциты, нейтрофилы. CD14 представляет собой растворимую форму рецептора липополисахарида и распознает лиганды на поверхности в первую очередь грамтрицательных бактерий и создает с ними липополисахаридные комплексы. Данный комплекс активирует Toll-like рецептор 4 типа, который является провоспалительным сигналом в ответ на инфекционный агент [103-105]. Как только липополисахарид связывается с CD14, он стимулирует активацию внутриклеточной передачи сигналов с последующей активацией иммунного ответа, фагоцитозом патогена, связанного с рецептором, протеолизом и высвобождением уже самого пресепсина в кровотоки [106, 107]. Повышенный уровень циркулирующего ПСП может расцениваться как ранний индикатор активации иммунной системы, поскольку ПСП увеличивается в кровотоке через 2 часа после стимуляции инфекционным

агентом, пиковых значений ПСП достигает через 3 часа от стимуляции, а период полувыведения – 4-5 часов [108].

Исследователи определили пороговые значения маркера в зависимости от клинической ситуации. Средние значения ПСП здоровых людей находятся в пределах $294,2 \pm 121,4$ пг/мл. В случае синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) уровень маркера держится в пределах $333,5 \pm 130,6$ пг/мл. Для пациентов с инфекционными осложнениями значения маркера выше: $817,9 \pm 572,7$ пг/мл для пациентов с сепсисом и $1992,9 \pm 1509,2$ пг/мл – с тяжелым сепсисом. Также обнаружена корреляция ПСП со шкалой АРАСНЕ II, что позволяет предположить, что значения ПСП могут служить параметром, отражающим патологию [109].

Пресепсин фильтруется через почечные клубочки, затем реабсорбируется и катаболизируется в клетках проксимальных канальцев. Уровень ПСП у пациентов с заболеванием почек следует интерпретировать с осторожностью, так как повышенный уровень маркера был обнаружен у пациентов со сниженной функцией почек, а также была описана обратная корреляция между уровнем ПСП и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [110]. У пациентов с почечной недостаточностью 3, 4, 5 степени дебютные значения ПСП были выше в сравнении с группой пациентов с нормальными показателями, а также при сравнении по степеням почечной недостаточности между собой [111].

ПСП продемонстрировал себя как эффективный биомаркер в диагностике и эффективности терапии инфекционных осложнений в разных группах. Гипотеза заключается в том, что ПСП быстрее других маркеров отвечает на стимул и участвует в патогенезе сепсиса. В исследованиях изучалась валидность ПСП и его применение в клинической практике [105].

В группе пациентов вне химиоиндуцированной нейтропении ПСП показал, что его высокие значения могут коррелировать с летальностью [112]. Хотя в группе пациентов с ХОБЛ таких данных получено не было: высокие значения ПСП не могли прогнозировать летальный исход [113]. Особенно высокие показатели ПСП могут быть связаны с острой почечной недостаточностью,

септическим шоком, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС).

С учетом структуры самого маркера он потенциально может иметь диагностическую ценность в дифференциальной диагностике грамотрицательной и грамположительной инфекции. Lu et al. оценивали у пациентов с сепсисом и ССВР ПСП, ПКТ, С-РБ и лейкоцитоз. Уровни маркеров были выше у пациентов с сепсисом ($p < 0,05$). Кроме того, ПСП и оценка по шкале АРАСНЕ II продемонстрировали значительную разницу между группами пациентов с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком ($p < 0,05$), а также в диагностике грамположительных и грамотрицательных бактериальных инфекций ($p < 0,05$) [114].

Но вышеуказанные исследования проводились в группе пациентов без онкологических и гематологических заболеваний, а также вне агранулоцитоза. В группе пациентов с нейтропенией эффективность ПСП – относительно спорный вопрос. Маркер экспрессируется на клетках иммунного ответа, однако у пациентов в агранулоцитозе механизм повышения ПСП изучен не до конца. Предполагается, что продукция тканевых макрофагов или резидентных моноцитов может играть роль в поддержании уровня ПСП в плазме даже при тяжелой нейтропении [115].

В 2014 г. Olad et al. оценивали ПСП как самостоятельный биомаркер в группе педиатрических пациентов с химиоиндуцированной нейтропенией [116]. При сравнении образцов ПСП в различных группах было выявлено, что маркер значимо растет у пациентов с ФН, мукозитом ротовой полости, КАИК, средним отитом и сепсисом после токсического эпидермального некролиза. Также рост ПСП коррелировал с вероятностью летального исхода в течение 15 дней от дебюта лихорадки.

Одним из первых и крупных анализов эффективности ПСП в группе гематологических пациентов с нейтропенией является ретроспективное исследование Ebisawa et al [117]. Авторы оценивали оптимальное время измерения ПСП и динамику, а также сравнивали с другими классическими

маркерами: ПКТ и С-РБ. Было проанализировано 59 пациентов с 99 фебрильными эпизодами. В первую группу вошли пациенты, которым измеряли маркеры на высоте лихорадки или менее 1 часа от ее дебюта; вторую группу составили пациенты, которым измерение проводилось от 1 до 18 часов от выража; в 3 группе измеряли маркеры в промежутке более 18 часов от дебюта. ПСП продемонстрировал значимое повышение в случае инфекционной причины лихорадки в сравнении с другими причинами повышения температуры во второй группе (например, реакция приживления трансплантата): 907 нг/л и 274 нг/л соответственно ($p=0,003$). При этом в рамках оценки ПКТ и С-РБ не было значимой разницы между инфекцией и другими причинами лихорадки. С другой стороны, ПКТ и С-РБ показали различия в 3 группе (>18 часов): медиана повышения ПКТ в группе с доказанной инфекцией составила 7,7 мкг/л, а в группе с неинфекционными причинами лихорадки – 2 мкг/л ($p=0,013$); С-РБ также показал значимые различия между группами – 148,7 мг/л и 46,4 мг/л соответственно ($p < 0,001$). В 3 группе ПСП значимых различий не продемонстрировал. В подгрупповом анализе пациентов с нейтропенией все три маркера продемонстрировали значимые различия между подгруппой с ФН и подгруппой без лихорадки в пользу ФН [117].

С учетом зависимости маркера от сопутствующей патологии или осложнений, как и в случае других биомаркеров, остается вопрос о пороговых значениях показателя. В рамках исследования RuMSeSS, проходившего на базе Центра Гематологии, оценивалась динамика маркеров воспаления у пациентов в агранулоцитозе и септическом шоке. Кроме ПСП, С-РБ и ПКТ оценивались еще и ИЛ-6 и интерлейкин-10 (ИЛ-10). ПСП повышался в динамике уже с первых суток дебюта септического шока. Другие маркеры все время нахождения пациентов в условиях ОРИТ были повышенными. Отмечалась корреляция ПСП с ИЛ-6, ИЛ-10 и С-РБ. Кроме того, уровень ПСП коррелировал с тяжестью состояния пациентов и изменениями со стороны системы гемостаза. У выживших пациентов уровень ПСП снижался к 21-28 дню, а при снижении концентрации ПКТ в некоторых ситуациях отмечался рост ПСП [118].

В теории ПСП может быть более подходящим маркером ранней диагностики инфекции, чем ПКТ [103]. Авторы оценивали значимость маркера после интенсифицированных курсов химиотерапии при острых миелоидных лейкозах или после ауто-ТГСК. ПСП оценивался в течение 2 дней после развития ФН, определялась также корреляция данного маркера с ПКТ и С-РБ. Выявлено, что ПСП обладает прогностическим значением в отношении развития септического шока на следующий ($p=0,001$) и на 2 день ($p=0,044$) после дебюта лихорадки. Однако прогностической значимости в отношении развития тяжелого сепсиса или положительных бактериологических посевов ни в один из дней исследования отмечено не было [103].

С учетом относительной новизны маркера, а также того, что вопросов о работе биомаркера в условиях нейтропении гораздо больше, чем ответов, в большинстве исследований сравнение ПСП проводится одновременно с другими, более привычными маркерами воспаления. Проспективно у пациентов с острыми лейкозами оценивалась динамика ПСП, ПКТ и С-РБ после проведенной химиотерапии при развитии ФН. Маркеры оценивались в дебюте лихорадки и через 48 часов. В исследование было включено 60 пациентов, у 40 пациентов была бактериемия, у 20 – стерильные посевы. Значения маркеров были выше у пациентов с бактериемией, чем у пациентов со стерильными посевами. Также значения ПСП и ПКТ позволяли дифференцировать бактериемию и прогнозировать ее течение ($p < 0,05$). Однако в данном анализе ПСП не продемонстрировал своей диагностической значимости, так как не смог дифференцировать грамотрицательную и грамположительную инфекции [119].

ПСП активно исследуется в клиниках с высокой распространенностью грамотрицательных микроорганизмов. В проспективном исследовании оценивалась диагностическая ценность ПСП, ПКТ и С-РБ у пациентов после ТГСК. ПСП продемонстрировал наилучшую диагностическую ценность, а его пороговое значение было 218 пг/мл с чувствительностью 75% и специфичностью 100%. Чувствительность и специфичность ПКТ и С-РБ была ниже: 62% и 88% соответственно для ПКТ, и 40% и 91% соответственно для С-РБ [120]. Авторы

оценивали комбинацию биомаркеров С-РБ и ПСП в когорте гематологических пациентов с химиоиндуцированной нейтропенией. В группе из 64 пациентов у большинства пациентов была диагностирована бактериемия (n=53), а у остальных (n=11) – инвазивная грибковая инфекция. В случае, если С-РБ >120 мг/л, а ПСП <170 пг/мл, вероятность инвазивного микоза выше, чем грамотрицательной бактерии [121].

Основываясь на быстрой реакции в виде роста ПСП в ответ на инфекционный стимул, данный тезис был изучен. ПСП был значимо выше в группе ФН в сравнении с группой контроля с нормальным значением нейтрофилов ($p < 0,004$). При этом медиана биомаркера коррелировала с тяжестью инфекции. Медиана ПСП в группе пациентов без МДИ составила 680 пг/мл. В группе локализованной инфекции уровень достиг 763 пг/мл, а в группе пациентов с бактериемией – 782 пг/мл. У пациентов с септическим шоком медиана ПСП была выше, чем в других группах – 1359 пг/мл [122].

1.4 Заключение

Фебрильная нейтропения остается важным осложнением проводимой ВДХТ с ауто-ТГСК. Риск развития данного осложнения может достигать практически 100%. Длительная нейтропения, вторичный гуморальный иммунодефицит, множество курсов химиотерапии, сопутствующая патология, условно-патогенные микроорганизмы, инфекция, присоединившаяся в процессе лечения – данные факторы в совокупности способны молниеносно ухудшить состояние пациента, увеличивая риск развития сепсиса и септического шока. Инфекция у гематологических пациентов ведет к снижению эффективности химиотерапевтического лечения вследствие редукции дозы и нарушения графика введения препаратов. Ранняя диагностика и эффективное лечение инфекционных осложнений уменьшает риск летальности и потенциально влияет на исходы гематологических пациентов.

В настоящее время нет валидированного биохимического маркера инфекционных осложнений, который будет обладать дифференциальной и прогностической ценностью в данной когорте больных. Появление таких биомаркеров будет способствовать прогнозированию инфекционных осложнений, раннему или профилактическому назначению системных антибактериальных препаратов при развитии таких сценариев, снижению декомпенсации сопутствующей патологии и летальности.

Этот маркер должен быть быстрым и эффективным, а также способствовать дальнейшему алгоритму действий. С одной стороны, лучшим решением будет предотвратить инфекцию. Это возможно с помощью оптимальной профилактики у пациентов высокого риска развития ФН. С другой стороны, учитывая, что избежать развития инфекции у гематологических пациентов практически невозможно, ранняя диагностика инфекционных осложнений является крайне важным вопросом.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика исследуемых групп

В рамках исследования с апреля 2015 г. по ноябрь 2016 г. в условиях ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России обследовано 139 пациентов отделения гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга в возрасте от 18 до 66 лет. Все пациенты получили высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. В исследование были включены пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями: лимфома Ходжкина (ЛХ), неходжкинские лимфомы (НХЛ), множественная миелома (ММ), макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) (Таблица 4).

Таблица 4 – Диагнозы пациентов исследования

<i>Диагноз</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Лимфома Ходжкина	61	43,8
Неходжкинские лимфомы	35	25,2
Множественная миелома	42	30,3
Макроглобулинемия Вальденстрема	1	0,7

Гистологические типы НХЛ в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 года [123] представлены диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДБККЛ) – 9 пациентов, первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой – 9, лимфомой из клеток зоны мантии – 8, фолликулярной лимфомой – 1, первичной ДБККЛ центральной нервной системы (ЦНС) – 1, периферическими Т-клеточными лимфомами – 7 пациентов. Гистологические варианты классической ЛХ представлены нодулярным склерозом – 45 больных, смешанно-клеточным вариантом – 11, лимфоидным истощением – 3. У 2 пациентов подтип ЛХ не определялся.

В соответствии с целями и задачами исследования пациенты были разделены на две группы: 1 группа – пациенты с инфекционными осложнениями; 2 группа – пациенты, у которых не были зарегистрированы инфекционные осложнения в раннем периоде после ауто-ТГСК, или группа контроля (Таблица 5).

Таблица 5 – Исследуемые группы

<i>Группа</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Группа пациентов с инфекционными осложнениями	99	71,2
Группа контроля	40	28,8

75 (54%) пациентов составили женщины, 64 (46%) – мужчины. Медиана времени от начала заболевания до проведения ауто-ТГСК составила 19 месяцев (6-165). У 87 пациентов трансплантация проводилась на фоне сопутствующей патологии. Наиболее часто встречающимися сопутствующими диагнозами были токсическая химиоиндуцированная невропатия, заболевания опорно-двигательного аппарата, вторичный гуморальный иммунодефицит (преимущественно у пациентов с ММ) (Таблица 6). У одного пациента могло быть несколько сопутствующих заболеваний.

Таблица 6 – Сопутствующие заболевания пациентов исследования

<i>Диагноз</i>	<i>N</i>
Аденомиоз, миома матки	3
Токсическая полиневропатия	17
Мочекаменная болезнь, хронический нефрит, хроническая почечная недостаточность	11
Хронический вирусный гепатит В	1
Хронический вирусный гепатит С	4
Хронический простатит	1

Хронический гастрит, гастродуоденит	16
Язва двенадцатиперстной кишки	1
Вторичный гуморальный иммунодефицит	12
Гипертоническая болезнь	12
Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе	9
Компрессионный перелом, остеопороз, артрозы	24
Кардиомиопатия, сердечная недостаточность	7
Венозные тромбозы	10
Герпес-вирусная инфекция	2
Эндокринопатии: гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет	6
Легочная патология: бронхиальная астма, ателектазы, аспергилез в анамнезе	8
Желчекаменная болезнь	2
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	5
Острое нарушение мозгового кровообращения	2
Второй онкологический диагноз в анамнезе	1
Другие (кожные болезни, хронические тонзиллиты, риниты, парез гортани и др.)	23

Медиана предшествующих трансплантации линий химиотерапии составила 2 (1-9). Предшествующая ауто-ТГСК выполнялась у 17 (12%) пациентов: 16 пациентов с ММ, 1 – с ЛХ. 47 (33,8%) пациентам дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) выполнялась до проведения ауто-ТГСК.

Мобилизация периферических гемопоэтических стволовых клеток (ПГСК) выполнялась по следующим схемам:

- гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) в дозе 10 мкг/кг в 1–4-й дни;
- мобилизационные курсы химиотерапии циклофосфамидом в дозе 4 мг/м², разделенные на два дня введения, и этопозидом в дозе 200 мг/м² в дни 1–3;
- высокодозные курсы химиотерапии (DHAP, IGEV, ICE) с поддержкой ростовыми факторами в дозе 5 мкг/кг;

– Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг в течение 4–5 дней с селективным обратимым антагонистом CXCR4 хемокинового рецептора (плериксафор) в дозе 0,24 мкг/кг (Таблица 7). Одному пациенту мобилизация выполнялась дважды: циклофосфамидом в первый раз, Г-КСФ – повторно. Медиана мобилизованных ПГСК (CD34+) составила $2,125 \times 10^6/\text{кг}$ (0,6–16).

Таблица 7 – Схемы мобилизации ПГСК

<i>Схема мобилизации ПГСК</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Г-КСФ	66	47,5
Циклофосфамид	31	22,3
Этопозид	13	9,3
ВДХТ	18	13
Г-КСФ + плериксафор	10	7,2
Комбинированный	1	0,7

Кондиционирование проводилось по схемам BEAM, CBV, высокие дозы мелфалана, VeEAC, а также модифицированными протоколами в соответствии с особенностями заболевания или аллергическими реакциями на определенные препараты (Таблица 8).

Таблица 8 – Схемы кондиционирования

<i>Схемы кондиционирования</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
BEAM	1	0,7
CBV	46	33,1
VeEAC	57	41
Высокие дозы мелфалана	32	23
Другие	3	2,2

Схема BEAM:

– кармустин – $300 \text{ мг}/\text{м}^2$ в Д–6;

- этопозид – 200 мг/м² каждые 12 часов в дни Д-5 – Д-2;
- цитарабин – 100 мг/м² каждые 12 часов в дни Д-5 – Д-2;
- мелфалан – 140 мг/м² в Д-1.

Схема СВV:

- кармустин – 300 мг/м² в Д-6 или ломустин 200 мг/м² в Д-6;
- циклофосфамид – 1500 мг/м² в дни Д-5 – Д-2;
- этопозид – 125 мг/м² каждые 12 часов в дни Д-5 – Д-3.

Схема ВеЕАС:

– бендамустин – 160, 180 или 200 мг/м² в Д-6, Д-5, согласно проводимому исследованию ВеЕАС Conditioning Regimen in Malignant Lymphoma Subjects With Indications to Autologous Hematopoietic Stem-cell Transplantation (ВеЕАС-1). ClinicalTrials.gov, № NCT03315520;

- этопозид – 200 мг/м² в дни Д-4 – Д-1;
- цитарабин – 200 мг/м² каждые 12 часов в дни Д-4 – Д-1;
- циклофосфамид – 140 мг/кг в дни Д-4 – Д-1.

51 больному (36,7%) ауто-ТГСК была проведена в полной ремиссии (ПР), 57 (41%) пациентам – в частичной ремиссии (ЧР), 12 (8,6%) – в стабилизации. 19 (13,7%) пациентам эффект до проведения трансплантации оценивался как очень хороший частичный ответ (ОХЧО), согласно стандартным критериям ответа Рабочей группы по изучению множественной миеломы - International Myeloma Working Group (IMWG) (Таблица 9) [124].

Таблица 9 – Статус заболевания перед проведением ауто-ТГСК

<i>Статус заболевания</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Полная ремиссия	51	36,7
Частичная ремиссия	57	41
Стабилизация	12	8,6
Очень хороший частичный ответ	19	13,7

2.2 Обследование пациентов в рамках исследования

Всем пациентам в день госпитализации (ДГ) проводилось лабораторное обследование:

- клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой;
- развернутый биохимический анализ крови, включающий анализ гепатотоксичности (АЛТ, АСТ, билирубин общий и прямой, ЛДГ, ГГТП), нефротоксичности (креатинин, мочевины, мочевая кислота), кардиотоксичности (электролиты), оценку нутритивного статуса (альбумин, общий белок, глюкоза);
- иммунологический анализ – IgA, IgM, IgG;
- коагулограмма: фибриноген, МНО, АЧТВ;
- клинический анализ мочи;
- биохимические маркеры воспаления – ПСП, ПКТ, С-РБ.

Перед трансплантацией проводилось инструментальное обследование:

- электрокардиография;
- эхокардиография;
- определение функции внешнего дыхания;
- рентгенография придаточных пазух носа и органов грудной клетки (или КТ органов грудной клетки);
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, почек, малого таза;
- консультация стоматолога, обязательная санация ротовой полости;
- консультация гинеколога для женщин.

Данный перечень обследований был рекомендован всем пациентам и выполнялся перед поступлением в стационар или ближайшие дни до начала кондиционирования.

Инфузия периферических гемопоэтических стволовых клеток проводилась на Д0. Осмотр пациента лечащим врачом или дежурной бригадой выполнялся ежедневно.

Оценка состояния гемограммы (клинический анализ крови) проводилась ежедневно, а биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин общий и прямой, креатинин, электролиты, общий белок, альбумин, глюкоза) – 1 раз в 3 дня или ежедневно при необходимости. В Д+1, Д+3, Д+7 и день выписки (ДВ) всем пациентам проводился забор крови для анализа ПСП, ПКТ и С-РБ. В последующем в зависимости от принадлежности к группе инфекционных осложнений или группе контроля пациенты обследовались согласно одному из ниже приведенных алгоритмов (Рисунок 1).

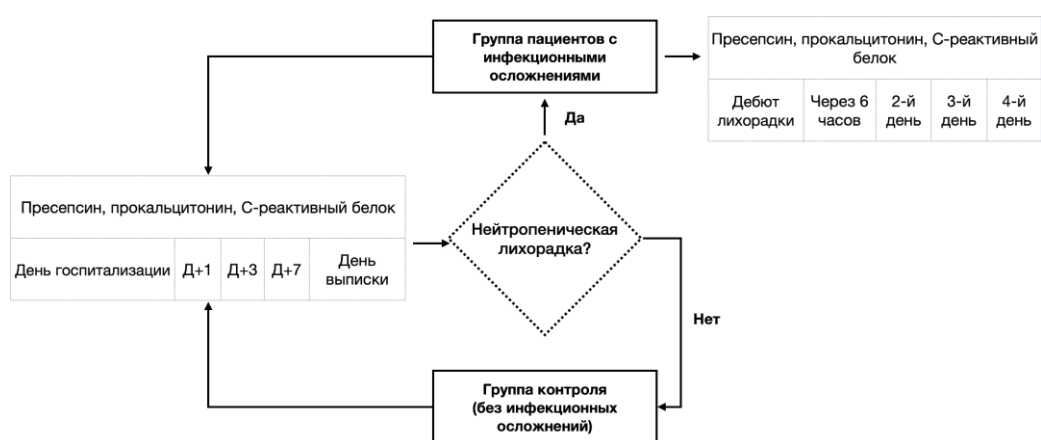


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2.1 Обследование пациентов группы инфекционных осложнений

В группе пациентов с инфекционными осложнениями в дебюте лихорадки (ДЛ) – *первая точка* – проводился забор крови для анализа ПСП, ПКТ, С-РБ. Эти же параметры анализировались и через 6 часов (*вторая точка*), а также на второй (*третья точка*), третий (*четвертая точка*) и четвертый (*пятая точка*) дни после виража. Эти точки могли совпадать с Д+3 и Д+7 планового забора анализов. Повторное повышение температуры тела через 4 суток от дебюта было показанием для продолженного мониторинга маркеров с целью дифференциальной диагностики инфекции и синдрома приживания трансплантата (Таблица 10).

Таблица 10 – График определения биохимических маркеров воспаления в группе инфекционных осложнений

Маркер	ДГ	Д+1	Д+3	Д+7	ДЛ	Ч/з 6 ч.	2-й д.	3-й д.	4-й д.	ДВ	Доп-но
С-РБ	х	х	х	х	х	х	х	х	х	х	
ПКТ	х	х	х	х	х	х	х	х	х	х	
ПСП	х	х	х	х	х	х	х	х	х	х	

Учитывая, что высокие значения ПСП прямо пропорциональны почечному повреждению, в вышеуказанные точки также определялся и креатинин.

С целью определения возбудителя инфекции в дебюте ФН производился забор венозной крови для бактериологических посевов из ЦВК и периферической вены.

Взятие крови проводилось с соблюдением правил асептики и адекватным забором материала во флаконы для определения возбудителя аэробной и анаэробной флоры общим объемом 20 мл.

Необходимым условием является взятие крови до назначения терапии. При повторных эпизодах повышения температуры тела выполнялись повторные бактериологические посевы крови.

Возможные обследования пациентов группы инфекционных осложнений для выявления источника предполагаемой инфекции представлены лабораторными и инструментальными методами.

Алгоритм обследования пациентов группы инфекционных осложнений представлен в таблице 11. Эндоскопические методы диагностики (бронхоскопия, гастроскопия) выполнялись при наличии показаний.

Таблица 11 – Алгоритм обследования пациентов группы инфекционных осложнений

Метод	Показания
Клинический анализ мочи	Бессимптомные пациенты с мочевой инфекцией в анамнезе или при сохраняющейся более 48 часов лихорадке

Посев кала на дисбактериоз	Диарея
Экспресс-тест на <i>Clostridium difficile</i>	Диарея
Кислотно-щелочное состояние	Нестабильная гемодинамика
Рентгенография органов грудной клетки	Сохраняющаяся лихорадка в течение 24 часов, наличие симптоматики
Рентгенография придаточный пазух носа	Сохраняющаяся лихорадка в течение 24 часов, наличие симптоматики
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства и почек	Некупируемая лихорадка, наличие симптоматики
Компьютерная томография органов грудной клетки	Сохраняющаяся лихорадка более 48–72 часов, несмотря на проводимую терапию, наличие симптоматики

2.2.2 Обследование пациентов группы контроля

В группе пациентов без инфекционных осложнений, или группе контроля, для динамической оценки биомаркеры и креатинин анализировались только в стандартные точки исследования (Таблица 12).

Таблица 12 – График определения биохимических маркеров воспаления в группе контроля

Маркер	ДГ	Д+1	Д+3	Д+7	ДВ
С-РБ	х	х	х	х	х
ПКТ	х	х	х	х	х
ПСП	х	х	х	х	х

2.3 Исследование биохимических маркеров воспаления

2.3.1 Тест-система для определения С-реактивного белка

Исследование С-реактивного белка проводилось на биохимическом анализаторе Olympus AU640 (Япония) иммунотурбидиметрическим методом. Уровень С-РБ считался повышенным при значениях ≥ 5 мг/л. Для анализа использовалась сыворотка. Метод представляет собой добавление пробы к буферу, содержащему латексные частицы. С-РБ реагирует с антителами против человеческого С-РБ, образуя нерастворимые комплексы. Концентрация С-РБ в пробе влияет на количество реакционной смеси, которую проба поглощает. Максимальные значения маркера достигают 480 мг/л.

2.3.2 Тест-система для определения прокальцитонина

Исследование прокальцитонина выполнялось с помощью иммунохимического анализатора Cobas 6000 (Швейцария) электрохемилюминесцентным методом. Данная реакция используется для обнаружения образовавшегося иммунного комплекса. Уровень ПКТ считался повышенным при его значениях $>0,05$ нг/мл. Для анализа использовалась сыворотка или плазма.

2.3.3 Тест-система для определения пресепсина

Исследование пресепсина выполнялось с помощью хемилюминесцентного иммуноферментного анализатора Pathfast, Mitsubishi Chemical Group Corporation. Уровень ПСП считался повышенным при его значениях >337 пг/мл. Для анализа использовалась цельная венозная кровь. Основой данного метода является применение разделения частиц в магнитном поле на проводниках Magtration (с). Прибор способен определять максимальные значения ПСП 20000 пг/мл. В случае большей концентрацией маркера (> 20000 пг/мл) необходимо дополнительное

разведение физиологическим раствором. Время выполнения анализа составляет 17 минут. Возможно одномоментное выполнение 6 проб на данном анализаторе.

2.4 Термины и понятия, применяемые в исследовании

С целью стандартизации понятий применялись следующие определения:

1. *Нейтропения* – снижение абсолютного числа нейтрофилов крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или ожидаемое снижение в ближайшие 48 часов.

2. *Фебрильная нейтропения* – однократно зарегистрированная температура тела $\geq 38,3$ °С в ротовой полости или прямой кишке (эквивалентно $\geq 38,1$ °С в подмышечной впадине) или температура тела $\geq 38,0$ °С в ротовой полости или прямой кишке (эквивалентно $\geq 37,8$ °С в подмышечной впадине), сохраняющаяся в течение 1 часа и более без применения жаропонижающих средств у пациента с АЧН менее 500 клеток/мкл или планируемым снижением АЧН менее 500 клеток/мкл в течение 48 часов после проведенного лечения.

Температура тела измерялась аксиллярно. Измерение температуры тела в ротовой полости или ректально не проводилось, поскольку это могло привести к колонизации кишечной микрофлоры поврежденных слизистых.

Данные определения были даны на основании IDSA от 2011 г. с модификацией в виде области измерения температуры тела [6, 22].

Определения «бактериемия», «виремия» и «фунгемия» были даны согласно Рабочей группе по инфекционным заболеваниям EBMT [24]:

1. *Бактериемия* – состояние, при котором возбудитель выделяется в крови на основании микробиологических тестов.

2. *Виремия* – состояние, при котором в крови определяется ДНК вируса.

3. *Фунгемия* – состояние, при котором по результатам микробиологических тестов крови возбудителем является представитель грибов.

В исследовании использовались термины «сепсис» и «септический шок», данные на третьем международном консенсусе по определению сепсиса и

септического шока (Сепсис-3) в феврале 2016 г. в интерпретации В. А. Руднова и В. В. Кулабухова [125]:

1. *Sepsis* – жизнеугрожающая острая органная дисфункция, возникающая в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию. Основным критерием сепсиса является подозреваемая или документированная инфекция, сочетающаяся с возникшей острой органной дисфункцией.

2. *Септический шок* – вариант течения сепсиса, для которого характерна циркуляторная недостаточность, проявляющаяся артериальной гипотонией, повышением уровня лактата более 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузию, требующее введение вазопрессоров для поддержания среднего АД более 65 мм рт. ст.

2.5 Применяемая антибактериальная терапия

Профилактическая антибактериальная терапия была назначена на основании рекомендаций National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ESMO, IDSA, а также на основании руководства по трансплантации костного мозга от Atkinson и соавт. [6, 23, 52, 126].

Профилактическая системная терапия проводилась следующими препаратами:

- ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день;
- ко-тримоксазол 960 мг 2 раза в день в понедельник, среду и пятницу;
- ацикловир 400 мг 3 раза в день;
- микосист 150 мг ежедневно.

Завершение профилактической антибактериальной терапии проходило в случае выража лихорадки или восстановления нейтрофилов. Профилактический прием ацикловира, флуконазола и триметоприма/сульфаметоксазола был продлен на период и после восстановления показателей на амбулаторном этапе.

Эмпирическая антибактериальная терапия, согласно международным стандартам NCCN, IDSA, ESMO и руководства Atkinson и соавт., стартовала с

антибиотиков группы карбапенемов, в частности меропенема [6, 23, 52, 126]. По результатам бактериологических посевов проводилась коррекция режима антибактериальной терапии согласно чувствительности возбудителя. В случае так называемых «стерильных» посевов антибактериальная терапия была продолжена в прежнем объеме. Если лихорадка сохранялась 48 часов и более, к терапии добавлялся антибиотик группы гликопептидов – ванкомицин. Пациенты с ФН, у которых назначенная эмпирическая антибактериальная терапия была эффективна, продолжали ее до восстановления показателей гемограммы и сохранения нормальной температуры тела в течение трех дней.

2.6 Статистическая обработка данных

Информация, полученная в исследовании, подверглась статистической обработке следующими методами:

1. Описательная статистика (среднее, медиана, минимум, максимум, стандартное отклонение, доверительный интервал стандартного отклонения – 95,0%, доверительный интервал стандартного отклонения + 95,0%).

2. Оценка значимости различия долей в несвязанных и связанных выборках по t-критерию, с использованием вспомогательной переменной Фишера и, при необходимости (доля 0% или 100%), поправки Йетса; различие считалось достоверным при доверительной вероятности не менее 95% (уровень значимости $p < 0,05$).

3. При несоответствии матрицы чисел закону нормального распределения использовались непараметрические тесты: сравнение двух независимых групп по U критерию Манна – Уитни; сравнение двух зависимых выборок по критерию Вилкоксона; сравнение нескольких независимых групп – дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса и медианный тест. Различие считалось достоверным при доверительной вероятности не менее 95% (уровень значимости $p < 0,05$).

4. Выяснение силы и характера связи дискретных значений в тесте непараметрической корреляции Спирмена.

5. Прогностическая значимость определялась как специфичность маркера – диагностика только доподлинно больных, приближающаяся к 90%.

6. В статистической обработке данных при описании p-уровня значимости после запятой допускалось 4 знака, в ином случае указывалось фиксированное значение $p < 0.001$.

Расчеты выполнялись с использованием прикладных программ Microsoft Windows (Microsoft Excel, Microsoft Office 2013) и STATISTICA 10 for Windows, среды для статистических вычислений R 4.4.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клинико-лабораторная характеристика пациентов с инфекционными заболеваниями

3.1.1 Клиническая характеристика группы пациентов с инфекционными осложнениями

Группу пациентов с инфекционными осложнениями составили 99 пациентов: 49 женщин и 50 мужчин. Медиана возраста составила 40 лет (18-66). Данная группа была преимущественно представлена пациентами с лимфомой Ходжкина – 45 больных. В полной ремиссии трансплантация была проведена 39 пациентам, в ЧР – 45. Медиана развития лихорадки составила 5 дней (1-10). В исследовании 1 летальный исход в группе инфекционных осложнений на Д+21. При планировании выписки на Д+15 у пациентки, несмотря на тромбоцитопению 4 ст. по СТСАЕ 4.03, возник ишемический инсульт с геморрагической трансформацией [127]. Данные представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Клинические характеристики пациентов группы инфекционных осложнений

<i>Характеристика</i>	<i>Значение</i>
Пол	
– мужчины	50 (50,5%)
– женщины	49 (49,5%)
Сопутствующая патология	
– да	63 (63,6%)
– нет	36 (36,4%)
Возраст	40 (18–66) лет
Диагноз	
– ЛХ	45 (45,45%)
– НХЛ	29 (29,3%)
– ММ	24 (24,24%)
– МВ	1 (1,01%)
Время от начала заболевания до ауто-ТГСК	18,5 (7–131) мес.

Число предшествующих линий терапии	2 (1–9)
Длительность агранулоцитоза	8 (5–10) дн.
Длительность госпитализации	22 (17–49) дн.
Начало лихорадки	5 (1–10) дн.
Предшествующая ауто-ТГСК	
– да	10 (10,1%)
– нет	89 (89,9%)
ДЛТ до ауто-ТГСК	
– да	36 (36,4%)
– нет	63 (63,6%)
Статус ответа перед ауто-ТГСК	
– ПР	39 (39,4%)
– ЧР	45 (45,45%)
– стабилизация	6 (6,06%)
– ОХЧО	9 (9,09%)
Схема мобилизации ПГСК	
– Г-КСФ	46 (46,5%)
– Циклофосфамид	20 (20,2%)
– Этопозид	13 (13,1%)
– ВДХТ	12 (12,12%)
– Г-КСФ + плериксафор	7 (7,07%)
– комбинированный	1 (1,01%)
CD34+	2 (0,78–16) × 10 ⁶ /кг

3.1.2 Лабораторные результаты группы пациентов с инфекционными осложнениями

Забор крови для клинического анализа производился в день госпитализации и далее ежедневно, начиная с Д+1. Биомаркеры воспаления оценивались в стандартные (ДГ, Д+1, Д+3, Д+7, ДВ) и дополнительные точки для группы инфекционных осложнений. В динамике идет снижение общего количества лейкоцитов с достижением минимальных значений в Д+7: 0,08 × 10⁹/л (0,01-8,98), и восстановление к ДВ – 5,835 × 10⁹/л (0,95-38,6) (Таблица 14).

Таблица 14 – Динамика лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в группе инфекционных осложнений

Показатель	ДГ	Д+1	Д+3	Д+7	ДВ
Среднее значение	5,61	3,2076	0,466	0,1843	7,06
Медиана	4,895	2,7	0,165	0,08	5,835
Минимум	2	0,07	0,01	0,01	0,95
Максимум	17,68	10,47	7,22	8,98	38,86

Абсолютное число нейтрофилов снизилось в динамике и достигло значения менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ на Д+3 – $0,1 \times 10^9/\text{л}$ (0–7,12) (Таблица 15).

Таблица 15 – Динамика нейтрофилов ($\times 10^9/\text{л}$) в группе инфекционных осложнений

Показатель	ДГ	Д+1	Д+3	Д+7	ДВ
Среднее значение	3,986	3,1047	0,4	0,074	5,237
Медиана	3,115	2,62	0,1	0	4,22
Минимум	1,04	0	0	0	0,56
Максимум	14,1	10,18	7,12	7,02	36,9

Также был проведен анализ абсолютного числа лимфоцитов и моноцитов (Таблица 16).

Таблица 16 – Изменения в лейкоцитарной формуле в группе инфекционных осложнений

Абс. значения ($\times 10^9/\text{л}$)	ДГ	Д+1	Д+3	Д+7	ДВ
Лимфоциты	1,08 (0,01–2,91)	0,02 (0–0,22)	0,01 (0–0,3)	0 (0–0,79)	0,49 (0,1–2,56)
Моноциты	0,5 (0,01–1,37)	0,03 (0–0,29)	0,01 (0–0,11)	0 (0–1,16)	0,96 (0–3,27)
Нейтрофилы	3,115 (1,04–14,1)	2,67 (0–10,18)	0,1 (0–7,12)	0 (0–7,02)	4,22 (0,56–36,9)

Как и ожидается, наблюдается значимое снижение всех ростков кроветворения и агранулоцитоз с достижением максимально низких значений среди основных элементов лейкоцитарной формулы на Д+7 (Рисунок 2).

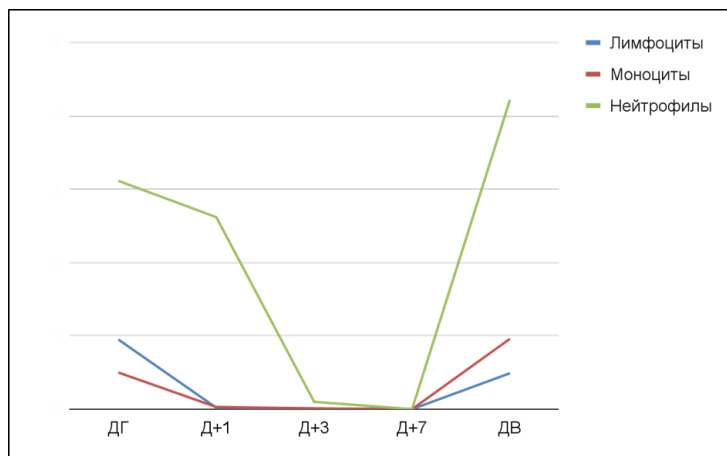


Рисунок 2 – Динамика лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов ($\times 10^9/l$) в группе инфекционных осложнений

Также анализ числа лейкоцитов проводился и в дополнительные точки исследования: ДЛ, на 2-й, 3-й, 4-й дни после виража лихорадки (Таблица 17).

Таблица 17 – Динамика общего числа лейкоцитов ($\times 10^9/l$) в дополнительные точки исследования группы инфекционных осложнений

Показатель	Дебют лихорадки	2-й день	3-й день	4-й день
Среднее значение	0,1136	0,1349	0,4518	1,266
Медиана	0,05	0,06	0,12	0,31
Минимум	0	0	0,01	0,01
Максимум	1	1,5	7,44	11,54

У больных группы инфекционных осложнений максимальное снижение гемоглобина наблюдалось также на Д+7 (Таблица 18).

Таблица 18 – Динамика гемоглобина (г/л) в группе инфекционных осложнений

<i>Показатель</i>	<i>ДГ</i>	<i>Д+1</i>	<i>Д+3</i>	<i>Д+7</i>	<i>ДВ</i>
Среднее значение	120,6	107,53	108,9	95,87	96,32
Медиана	122	108,5	110	94,5	95
Минимум	81	69	72	65	74
Максимум	173	157	146	145	121

В день госпитализации у пациентов оценивался уровень иммуноглобулинов классов G, M, A. Медиана уровней иммуноглобулинов была в норме с тенденцией к нижней границе (Таблица 19).

Таблица 19 – Показатели иммуноглобулинов классов G, M, A (г/л) до ВДХТ в группе инфекционных осложнений

<i>Показатель</i>	<i>IgG</i>	<i>IgM</i>	<i>IgA</i>
Среднее значение	9,1327	0,6241	1,8409
Медиана	8,93	0,52	1,39
Минимум	1,95	0,17	0,11
Максимум	35,02	3,9	11,35
Норма	7–16	0,4–2,3	0,7–4

Дефицит иммуноглобулинов класса G <7 г/л был выявлен у 30 пациентов (30,3%). Превалирующим большинством были пациенты с НХЛ – 14 пациентов (14,1%), 9 пациентов (9,09%) с ЛХ, 6 пациентов (6,06%) с диагнозом ММ, 1 пациент с МВ. Только у двоих пациентов была предшествующая ауто-ТГСК. У 32 пациентов (32,3%) – селективный дефицит IgM: 11 пациентов (11,01%) с ЛХ, 13 (13,1%) пациентов с НХЛ, 8 (8,08%) пациентов с ММ. Предшествующая ауто-ТГСК выполнена 5 пациентам. Селективный дефицит IgA диагностирован у 17

пациентов (17,1%): 7 пациентов (7,07%) с НХЛ, 8 (8,08%) – ММ, 1 МВ и 1 с ЛХ. У 6 пациентов выявлен сочетанный дефицит всех трех параметров.

3.1.3 Антибактериальная терапия в группе пациентов с инфекционными осложнениями

44 пациента (44,4%) при развитии ФН получили эмпирическую АБ терапию меропенемом. 44 пациента (44,4%) в исследовании получили комбинацию меропенема и ванкомицина, из них 26 пациентов в первую линию сразу или по результатам посевов, остальным пациентам ванкомицин был добавлен во втором выраже лихорадки. 11 пациентам (11,1%) терапия была заменена радикально по результатам бактериологических тестов и обследований (Таблица 20).

Таблица 20 – Антибактериальная терапия группы инфекционных осложнений

<i>Препарат</i>	<i>N</i>
Меропенем	44 (44,4%)
Меропенем + ванкомицин	44 (44,4%)
Левифлоксацин	6 (6%)
Амоксиклав	2 (1,59%)
Меропенем + даптомицин	2 (1,59%)
Меропенем + ванкомицин + колистиметат натрия	1 (1,01%)
Триметоприм/сульфаметоксазол	1 (1,01%)

Одному пациенту антибактериальная терапия была отменена и назначен осельтамивир на основании ПЦР-диагностики вируса гриппа. 2 пациентам комбинация меропенема и ванкомицина по результатам посевов крови с определением чувствительности к антибиотикам была заменена на меропенем с даптомицином. В обоих случаях возбудителем был *Staphylococcus aureus*. Одной

пациентке терапию поменяли дважды. Несмотря на проводимую АБ терапию, состояние ухудшалось, появилась гипотония. При аускультации появились хрипы в проекции нижней доли справа, а по данным КТ органов грудной клетки диагностирована правосторонняя полисегментарная пневмония. К терапии был добавлен колистиметат натрия. Однако в связи с дальнейшим ухудшением симптоматики и картины КТ пациентке была выполнена бронхоскопия. По данным микробиологического исследования БАЛ выявлен рост *Pneumocystis jirovecii*. Пациентке назначен триметоприм/сульфаметоксазол.

3.1.4 Инфекционные осложнения

Инфекционные осложнения были представлены следующими НЯ (Таблица 21):

- фебрильная нейтропения со стерильными посевами - нет микробиологически и/или клинически доказанной инфекции;
- мукозиты;
- инфекции дыхательных путей;
- бактериемия;
- катетер-ассоциированная инфекция кровотока;
- сепсис и септический шок.

Таблица 21 – Инфекционные осложнения группы

<i>Осложнение</i>	<i>N</i>
ФН со стерильными посевами крови	77 (77,8%)
Мукозиты ротовой полости	53 (53,5%)
Мукозиты желудочно-кишечного тракта	33 (33,3%)
Вирусные осложнения	1 (1%)
Пневмония	5 (5%)
Сепсис и септический шок	6 (6%)
Бактериемия	21 (21,2%)
Катетер-ассоциированная инфекция кровотока	1 (1%)

Пневмония диагностирована у 5 пациентов. У 3 пациентов течение раннего посттрансплантационного периода осложнилось развитием сепсиса, и у 3 пациентов – септический шок. Бактериemia выявлена у 21 пациента. У большинства пациентов по результатам бактериологических посевов причиной бактериемии были грамположительные бактерии. У пациента с выявленным вирусом гриппа были выполнены мазки со слизистой носоглотки и ротоглотки. Характеристика инфекционных агентов представлена в таблице 22.

Таблица 22 – Характеристика инфекционных агентов по результатам бактериологических посевов и мазков

<i>Микроорганизм</i>	<i>N</i>
Грамположительные бактерии	15 (65,3%)
Грамотрицательные бактерии	4 (17,4%)
Полимикробная инфекция	2 (8,7%)
Грибы (аскомицеты)	1 (4,3%)
Вирусы (грипп H1N1)	1 (4,3%)

Грамположительные микроорганизмы были представлены бактериями вида стрептококки и стафилококки. Представителями стрептококков явились энтерококки: у 2 пациентов выявлен *Enterococcus faecalis* и у одного *Enterococcus faecium*. Представителями стафилококков были *Staphylococcus epidermidis* у 4 пациентов и у 8 пациентов – *Staphylococcus aureus*. Грамотрицательная флора выявлена у 4 пациентов: она была представлена *Klebsiella pneumoniae* у 2 пациентов, и у 2 пациентов – *Escherichia coli*.

Полимикробная флора была у 2 пациентов. У одного пациента была КАИК. Бактериологические посеы катетера выявили у пациента грамположительную флору, представленную *Staphylococcus aureus*, и *Proteus vulgaris* – представитель грамотрицательной флоры. Кроме того, у этого же пациента бактериологические посеы крови из периферической вены в дебюте лихорадки выявили рост *Staphylococcus aureus* из крови. У второго пациента бактериemia была

представлена также *Staphylococcus aureus*, а грамотрицательная флора – *Escherichia coli*.

Среди пациентов с диагностированной пневмонией возбудителем инфекции были грибы-аскомицеты *Pneumocystis jirovecii*. Возбудитель был подтвержден посевами БАЛ и характерной клинической картиной по КТ органов грудной клетки. У одного пациента диагностирован вирус гриппа H1N1, подтвержденный ПЦР-исследованием.

Мукозиты ротовой полости как НЯ были зарегистрированы у 53 пациентов. У большинства пациентов зарегистрированы мукозиты 1-й и 2-й степеней (Таблица 23).

Таблица 23 – Встречаемость мукозитов ротовой полости в группе инфекционных осложнений

<i>Степень тяжести</i>	<i>N</i>
1-я степень	24 (45,3%)
2-я степень	23 (43,4%)
3-я степень	4 (7,5%)
4-я степень	2 (3,8%)

Мукозиты других локализаций были представлены диареей. Ни у кого из пациентов не был диагностирован энтероколит. Диарея была диагностирована у 33 пациентов. У большинства пациентов – 1-й степени (48,5%) (Таблица 24). У 2 пациентов (6%) диарея была 4-й степени, однако без положительных посевов на клостридиальную инфекцию.

Таблица 24 – Встречаемость диареи в группе инфекционных осложнений

<i>Степень тяжести</i>	<i>N</i>
1-я степень	16 (48,5%)
2-я степень	6 (18,2%)
3-я степень	9 (27,3%)
4-я степень	2 (6%)

3.1.5 Динамика С-реактивного белка в группе инфекционных осложнений

Медиана С-РБ в ДГ составила 3,95 мг/л (0,2-91,0), а в Д+1 – 2,1 мг/л (0,1-71,1). В Д+3 отмечается некоторое повышение маркера – 9,9 мг/л (0,1-162,4). К Д+7 медиана С-РБ достигает достаточно высоких значений – 69,6 мг/л (2,5-316,7), начиная снижаться к ДВ (Таблица 25).

Таблица 25 – Динамика С-реактивного белка (мг/л) в группе инфекционных осложнений в плановые точки исследования

Показатель	ДГ	Д+1	Д+3	Д+7	ДВ
Среднее значение	10,27	7,065	20,12	82,83	34,8
Медиана	3,95	2,1	9,9	69,6	18,1
Минимум	0,2	0,1	0,1	2,5	1,35
Максимум	91,0	71,1	162,4	316,7	220,9
N	99	99	94	99	99
SD	14,96	12,13	27,8	66,2	36,192

При сравнении значений между последующим и предыдущим днями, начиная с Д+3 появляется значимая разница в виде роста маркера, которая сохраняется до ДВ (Таблица 26).

Таблица 26 – 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
Медиана	3,95–2,1	2,1–9,9	9,9–69,6	69,6–18,1	3,95–18,1
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

В ДЛ С-РБ оценивался у 79 пациентов, и его медиана составила 73,15 мг/л (1,9-316,7). Через 6 часов С-РБ оценивался у 84 больных, его значения выросли до 85,7 мг/л, однако это было статистически незначимым при сравнении с ДЛ ($p=0,241$). При анализе параметра в последующих точках измерения С-РБ постепенно снижался и к 4 дню измерения достиг 44,4 мг/л (6,5-223,2). Данные представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Динамика С-реактивного белка (мг/л) в группе инфекционных осложнений в дополнительные точки исследования

<i>Показатель</i>	<i>Дебют лихорадки</i>	<i>Через 6 часов</i>	<i>2-й день</i>	<i>3-й день</i>	<i>4-й день</i>
Среднее значение	79,03	95,67	97,57	79,76	62,38
Медиана	73,15	85,7	79,8	63,35	44,4
Минимум	1,9	3,39	9,63	7,7	6,5
Максимум	316,7	256,1	338,3	260	223,2
N	79	84	92	89	95
SD	66,65	64,339	70,94	54	51,5

При сравнительном анализе дополнительных точек измерения С-РБ статистически значимые различия определяются между 3 и 4 днями. Динамика биомаркера, несмотря на снижение показателя была статистически не значима при сравнении между ДЛ и точкой через 6 часов (вторая точка), между второй точкой и 2-м днем после ДЛ и между 2 и 3 днями развития лихорадки (Таблица 28).

Таблица 28 – Сравнительный анализ С-реактивного белка (мг/л) в группе инфекционных осложнений между дополнительными точками исследования

<i>Показатель</i>	<i>Дебют – через 6 часов</i>	<i>Через 6 часов – 2-й день</i>	<i>2-й – 3-й дни</i>	<i>3-й – 4-й дни</i>
Медиана	73,15–85,7	85,7–79,8	79,8–63,35	63,35–44,4

df	163	176	181	184
t-критерий	1,23	0,6	1,77	2,46
p-уровень	0,241	0,537	0,0843	0,017

3.1.6 Динамика прокальцитонина в группе инфекционных осложнений

Медиана ПКТ в ДГ составила 0,067 нг/мл (0,02-0,394). В дальнейшем медиана параметра выросла и держалась примерно на одном уровне до ДВ. При этом своих максимальных значений ПКТ достиг на ДВ – 42,9 нг/мл.

Как и С-РБ, максимальный рост ПКТ в данной группе достигает на Д+7 – 0,177 нг/мл (0,047-7,87) (Таблица 29).

Таблица 29 – Динамика прокальцитонина (нг/мл) в группе инфекционных осложнений в плановые точки исследования

Показатель	ДГ	Д+1	Д+3	Д+7	ДВ
Среднее значение	0,084	0,134	0,23	0,42	0,693
Медиана	0,067	0,1	0,118	0,177	0,1465
Минимум	0,02	0,02	0,02	0,047	0,045
Максимум	0,394	1,08	8,02	7,87	42,9
N	99	99	94	99	99
SD	0,0572	0,14	0,825	1	4,3

При сравнительном анализе результатов между плановыми точками отмечается парадоксальное повышение ПКТ на Д+1 ($p=0,03$). Также при сравнении Д+7 и Д+3 отмечаются статистически значимые различия в динамике биомаркера (Таблица 30). При сравнении между другими плановыми точками значимых различий не обнаружено.

Таблица 30 – 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
Медиана	0,067–0,1	0,1–0,118	0,118–0,177	0,177–0,1465	0,067–0,1465
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

В ДЛ медиана ПКТ у 82 пациентов составила 0,142 нг/мл (0,023-8,02) с дальнейшим повышением через 6 часов до 0,209 нг/мл (0,041-13,06) и оставалась примерно на одном и том же уровне в последующие измерения на 2 и 3 день – 0,1945 нг/мл и 0,18 нг/мл соответственно. К 4 дню измерения у 96 проанализированных пациентов отмечалось постепенное снижение маркера до 0,145 нг/мл (0,045-4,37). Результаты представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Динамика прокальцитонина (нг/мл) в группе инфекционных осложнений в дополнительные точки исследования

Показатель	Дебют лихорадки	Через 6 часов	2-й день	3-й день	4-й день
Среднее значение	0,551	0,728	0,73	0,531	0,348
Медиана	0,142	0,209	0,1945	0,18	0,145
Минимум	0,023	0,041	0,038	0,02	0,045
Максимум	8,02	13,06	15,11	9,69	4,37
N	82	85	93	91	96
SD	1,34	1,994	2	1,27	0,64

Однако значимых отличий в динамике ПКТ между дополнительными точками не наблюдалось (Таблица 32).

Таблица 32 – Сравнительный анализ прокальцитонина (нг/мл) в группе инфекционных осложнений между дополнительными точками исследования

<i>Показатель</i>	<i>Дебют – через 6 часов</i>	<i>Через 6 часов – 2-й день</i>	<i>2-й – 3-й дни</i>	<i>3-й – 4-й дни</i>
Медиана	0,142–0,209	0,209–0,1945	0,1945–0,18	0,18–0,145
df	167	178	184	187
t-критерий	0,2	0,048	0,24	0,23
p-уровень	0,78	0,99	0,7	0,78

3.1.7 Динамика пресепсина в группе инфекционных осложнений

В ДГ медиана ПСП составила 132,5 пг/мл (40,4-540). В последующие плановые точки отмечался рост биомаркера с медианой максимум на Д+7 и снижение на ДВ: 343 пг/мл и 251 пг/мл соответственно (Таблица 33).

Таблица 33 – Динамика пресепсина (пг/мл) в группе инфекционных осложнений в плановые точки исследования

<i>Показатель</i>	<i>ДГ</i>	<i>Д+1</i>	<i>Д+3</i>	<i>Д+7</i>	<i>ДВ</i>
Среднее значение	171,3	235,23	293,3	492,1	331
Медиана	132,5	177,5	234	343	251
Минимум	40,4	39,8	34,6	70,1	52
Максимум	540	1022	1480	2654	3021
N	97	99	94	99	99
SD	102,3	178,1	207,7	435,5	346,81

При сравнении между плановыми точками наблюдается значимый рост ПСП с Д+1 (Таблица 34).

Таблица 34 – 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
Медиана	132,5–177,5	177,5–234	234–343	343–251	132,5–251
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

Проводился корреляционный анализ между уровнем лейкоцитов и ПСП. На Д+1 наблюдается слабая отрицательная корреляция между двумя переменными: с увеличением количества лейкоцитов уровень маркера имеет тенденцию к снижению ($r_s=-0,1897$, $p=0,06$). Однако точки данных распределены с большим разбросом, что указывает на значительную вариативность и отсутствие сильной линейной зависимости между этими переменными (Рисунок 3).

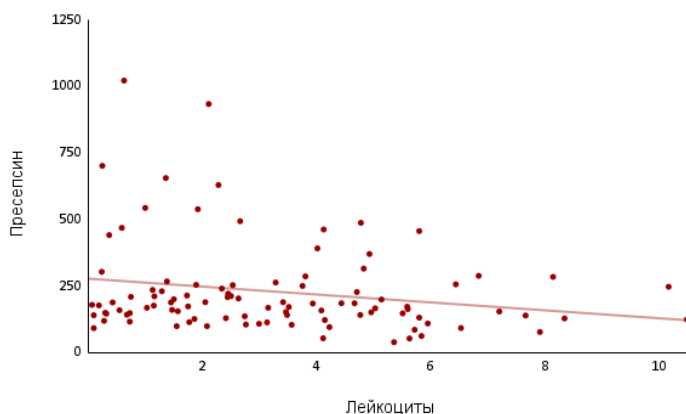


Рисунок 3 – Корреляция уровня пресепсина (пг/мл) и лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в группе инфекционных осложнений в Д+1

В процессе корреляционного анализа была выявлена умеренная отрицательная связь между исследуемыми параметрами на Д+3 ($r_s=-0,364$, $p < 0,001$) (Рисунок 4). Данная связь свидетельствует о росте ПСП, несмотря на лейкопению. Распределение точек указывает на наличие значительного

рассеивания данных, что означает, что связь между этими переменными не является сильной, но все же присутствует.

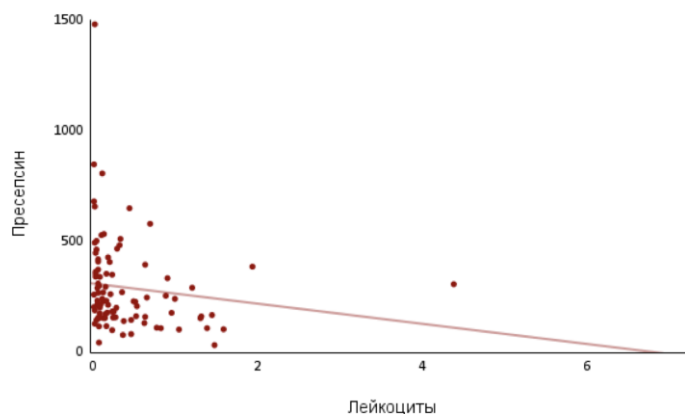


Рисунок 4 – Корреляция уровня пресепсина (пг/мл) и лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в группе инфекционных осложнений в Д+3

Дополнительно также проводился корреляционный анализ и на Д+7 (Рисунок 5). На Д+7 отмечается отрицательная связь между ПСП и значениями лейкоцитов ($r_s = -0,0009$, $p = 0,993$). Снижение лейкоцитов не препятствует росту ПСП, что может свидетельствовать о том, что в поддержании уровня ПСП и его росте берут на себя роль тканевые макрофаги или резидентные моноциты.

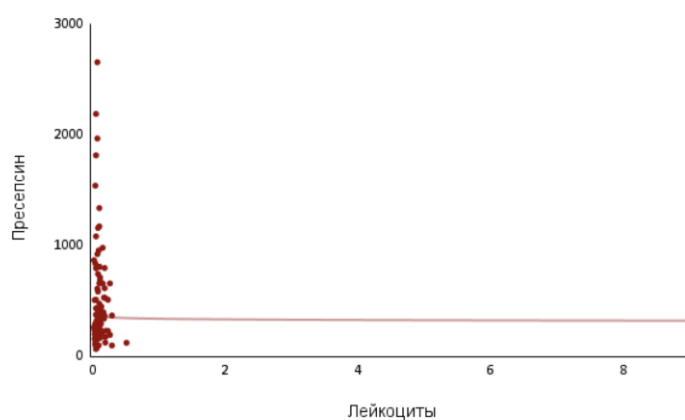


Рисунок 5 – Корреляция уровня пресепсина (пг/мл) и лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в группе инфекционных осложнений в Д+7

В дополнительные точки исследования анализ ПСП проведен более чем у 90% пациентов. В дебюте лихорадки медиана ПСП составила 374 пг/мл (70,1-3739), через 6 часов от начала лихорадки уровень достиг 384 пг/мл (103-3137). Примерные значения медианы держались все точки измерения. Свои максимальные значения биомаркер продемонстрировал в ДЛ и на второй день с последующим снижением показателя. Данные представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Динамика пресепсина (пг/мл) в группе инфекционных осложнений в дополнительные точки исследования

<i>Показатель</i>	<i>Дебют лихорадки</i>	<i>Через 6 часов</i>	<i>2-й день</i>	<i>3-й день</i>	<i>4-й день</i>
Среднее значение	513,1866	584,055	516,99	493,95	421,51
Медиана	374	384	384,5	307,5	293
Минимум	70,1	103	78,7	104	83,4
Максимум	3739	3137	3920	2654	2166
N	96	90	95	93	96
SD	504,7	541,3	496,7	484,2	360

При оценке динамики маркера между дополнительными точками после развития лихорадки оказалось, что значимых изменений не было (Таблица 36).

Таблица 36 – Сравнительный анализ пресепсина (пг/мл) в группе инфекционных осложнений между дополнительными точками исследования

<i>Показатель</i>	<i>Дебют – через 6 часов</i>	<i>Через 6 часов – 2-й день</i>	<i>2-й – 3-й дни</i>	<i>3-й – 4-й дни</i>
Медиана	374–384	384–384,5	384,5–307,5	307,5–293
df	186	185	188	189
t-критерий	0,13	0,0066	1	0,24
p-уровень	0,864	0,952	0,342	0,77

3.1.8 Динамика креатинина в группе инфекционных осложнений

Учитывая феномен корреляции ПСП от уровня креатинина, а также у пациентов с явлениями почечной недостаточности, в исследовании также оценивался данный параметр.

В данной группе медиана креатинина в ДГ составила 82,5 мкмоль/л (51,9–186,9). В последующие дни медиана креатинина оставалась примерно на одном уровне (Таблица 37).

Таблица 37 – Динамика креатинина (мкмоль/л) в группе инфекционных осложнений в плановые точки исследования

Показатель	ДГ	Д+1	Д+3	Д+7	ДВ
Среднее значение	87,9	89,583	82,16	76,4	79,646
Медиана	82,5	78,35	76,9	72,1	70,75
Минимум	51,9	45,6	50,4	45	14,4
Максимум	186,9	240,30	221,2	208,2	376
N	99	99	95	99	99
SD	21,22	34,42	24,44	25,9	45,37

При сравнении значений параметра между ДГ и ДВ отмечалось его значимое уменьшение так же, как и при оценке ПСП, что может свидетельствовать о корреляции данных маркеров – 82,5 мкмоль/л и 70,75 мкмоль/л соответственно ($p = 0,023$). При сравнении между другими днями значимые различия в динамике не обнаружены (Таблица 38).

Таблица 38 – 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
Медиана	82,5–78,35	78,35–76,9	76,9–72,1	72,1–70,75	82,5–70,75

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

Как и ПСП, креатинин также анализировался в дополнительные точки лихорадки. В ДЛ медиана креатинина составила 71,05 мкмоль/л (47–224,7). В дальнейшем значения сохранялись примерно на одном уровне с последующим снижением с 3-го дня ДЛ (Таблица 39).

Таблица 39 – Динамика креатинина (мкмоль/мл) в группе инфекционных осложнений в дополнительные точки исследования

Показатель	Дебют лихорадки	Через 6 часов	2-й день	3-й день	4-й день
Среднее значение	78,5	78,8	79,8	77,1	75,35
Медиана	71,05	72,05	74,6	69	68,6
Минимум	47	45	44,7	42,9	43,7
Максимум	224,7	234,4	204,6	208,2	195,8
N	93	89	94	91	96
SD	29,68	29,54	27,67	28,38	26,21

Значимых изменений между результатами анализов креатинина не было ни в один из дней после ДЛ, как и в случае ПСП (Таблица 40).

Таблица 40 – Сравнительный анализ креатинина (мкмоль/л) в группе инфекционных осложнений в дополнительные точки исследования

Показатель	Дебют – через 6 часов	Через 6 часов – 2-й день	2-й – 3-й дни	3-й – 4-й дни
Медиана	71,05–72,05	72,05–74,6	74,6–69	69–68,6

df	182	183	185	187
t-критерий	0,23	0,6	1,4	0,1
p-уровень	0,82	0,537	0,163	0,9

3.2 Клинико-лабораторная характеристика пациентов группы контроля

3.2.1 Клиническая характеристика пациентов группы контроля

Группу контроля составило 40 пациентов: 14 (35%) мужчин и 26 (65%) женщин. Медиана возраста составила 44 года (19–63). Группа контроля преимущественно состояла из пациентов с ММ и ЛХ. Медиана времени от момента постановки диагноза до проведения трансплантации составила 19,5 месяцев (6–165). Медиана длительности периода агранулоцитоза у пациентов группы контроля составила 7 дней (3–11). Клинические характеристики пациентов группы контроля представлены в таблице 41.

Таблица 41 – Клинические характеристики пациентов группы контроля

<i>Характеристика</i>	<i>Значение</i>
Пол	
– мужчины	14 (35%)
– женщины	26 (65%)
Сопутствующая патология	
– да	27 (67,5%)
– нет	13 (32,5%)
Возраст	44 (19–63) лет
Диагноз	
– ЛХ	16 (40%)
– НХЛ	6 (15%)
– ММ	18 (45%)
Время от начала заболевания до ауто-ТГСК	19,5 (6–165) мес.
Число предшествующих линий терапии	2 (1–6)

Длительность агранулоцитоза	7 (3–11) дн.
Длительность госпитализации	21 (17–32) дн.
Предшествующая ауто-ТГСК	
– да	7 (17,5%)
– нет	33 (82,5%)
ДЛТ до ауто-ТГСК	
– да	11 (27,5%)
– нет	29 (72,5%)
Статус ответа перед ауто-ТГСК	
– ПР	12 (30%)
– ЧР	12 (30%)
– стабилизация	6 (15%)
– ОХЧО	10 (25%)
Схема мобилизации ПГСК	
– Г-КСФ	20 (50%)
– Циклофосфамид	11 (27,5%)
– Этопозид	0
– ВДХТ	6 (15%)
– Г-КСФ + плериксафор	3 (7,5%)
– комбинированный	0
CD34+	2,58 (0,6–9,3) × 10 ⁶ /кг

3.2.2 Лабораторные и клинические результаты пациентов группы контроля

В группе контроля забор крови также проводился в день госпитализации и ежедневно, начиная с Д+1 до нормализации показателей и в дальнейшем в день выписки из стационара.

Минимальные значения лейкоцитов зафиксированы также на Д+7, как и в группе инфекционных осложнений: $0,08 \times 10^9/\text{л}$ (0,02–1,36) (Таблица 42).

Нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ определяются на Д+3 и своего минимума достигают на Д+7 (Таблица 43).

Таблица 42 – Динамика лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в группе контроля

<i>Показатель</i>	<i>ДГ</i>	<i>Д+1</i>	<i>Д+3</i>	<i>Д+7</i>	<i>ДВ</i>
Среднее значение	5,39	4,45	0,74	0,157	7,055
Медиана	4,505	3,97	0,355	0,08	5,465
Минимум	1,89	0,04	0,01	0,02	1
Максимум	22,21	11,43	3,74	1,36	43,65

Таблица 43 – Динамика нейтрофилов ($\times 10^9/\text{л}$) в группе контроля

<i>Показатель</i>	<i>ДГ</i>	<i>Д+1</i>	<i>Д+3</i>	<i>Д+7</i>	<i>ДВ</i>
Среднее значение	3,714	4,3	0,64	0,049	3,8
Медиана	2,6	3,86	0,26	0	3,31
Минимум	0,54	0	0	0	0
Максимум	27,13	11,22	3,53	0,8	9,47

Пациентам из группы контроля проведен анализ числа лимфоцитов и моноцитов в плановые дни исследования (Таблица 44).

Таблица 44 – Изменения в лейкоцитарной формуле по дням исследования в группе контроля

<i>Абс. значения ($\times 10^9/\text{л}$)</i>	<i>ДГ</i>	<i>Д+1</i>	<i>Д+3</i>	<i>Д+7</i>	<i>ДВ</i>
Лимфоциты	1,1 (0,09–3,78)	0,045 (0–0,28)	0,04 (0–0,48)	0 (0–0,4)	0,435 (0,07–3,48)
Моноциты	0,44 (0,1–2,94)	0,03 (0–0,7)	0,015 (0–0,31)	0 (0–0,28)	0,9 (0,09–2,84)
Нейтрофилы	2,6 (0,54–27,1)	3,86 (0–11,22)	0,26 (0–3,53)	0 (0–0,8)	3,325 (0,34–9,47)

Так же, как и в группе инфекционных осложнений, глубокий агранулоцитоз зафиксирован на Д+7 (Рисунок 6).

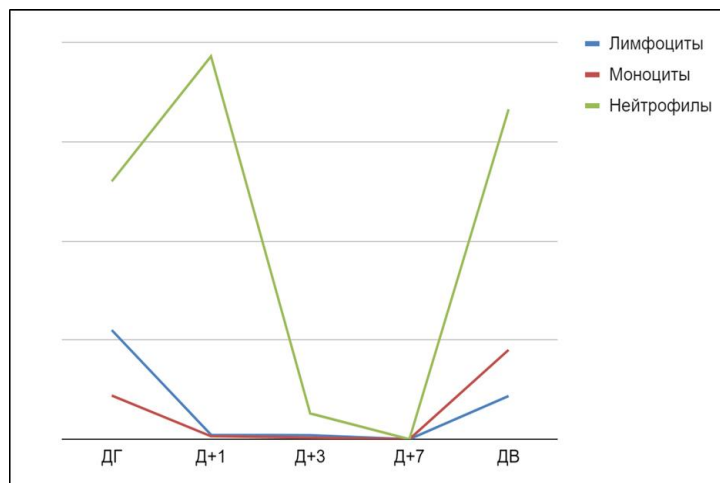


Рисунок 6 – Динамика лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов ($\times 10^9/l$) в точки исследования в группе контроля

Динамика гемоглобина в группе контроля представлена в таблице 45.

Таблица 45 – Динамика гемоглобина (г/л) в группе контроля

Показатель	ДГ	Д+1	Д+3	Д+7	ДВ
Среднее значение	126	110	113	103,6	101,25
Медиана	130,5	111	113	102,5	99
Минимум	80	82	86	80	82
Максимум	157	147	140	137	133

Оценка уровней иммуноглобулинов G, M, A также продемонстрировала, что значения были в норме (Таблица 46). Однако у пациентов в группе контроля также наблюдались достаточно низкие показатели иммуноглобулинов, что свидетельствовало о гуморальном иммунодефиците, однако у этих больных инфекционных осложнений не наблюдалось.

Таблица 46 – Показатели иммуноглобулинов классов G, M, A (г/л) в день госпитализации в группе контроля

	<i>IgG</i>	<i>IgM</i>	<i>IgA</i>
Среднее значение	9,3	0,6	1,426
Медиана	8,44	0,54	1,105
Минимум	4,3	0,07	0,03
Максимум	22,76	1,45	5,21
Норма	7–16	0,4–2,3	0,7–4

Селективный дефицит IgG был выявлен у 10 пациентов группы контроля (25%). Среди них 5 пациентов (12,5%) с ЛХ, 3 пациента (7,5%) с ММ и 2 пациента с НХЛ. Дефицит IgM диагностирован у 9 пациентов (22,5%): 5 пациентов (12,5%) с ММ, и по 2 пациента с ЛХ и НХЛ. Селективный дефицит IgA выявлен у 8 пациентов (20%): 2 пациента с НХЛ и 6 пациентов с ММ. Ни у кого из пациентов группы контроля сочетанного иммунодефицита выявлено не было.

В группе контроля были диагностированы мукозиты. Мукозиты ротовой полости были выявлены у 19 (47,5%) пациентов. У большинства пациентов также наблюдался мукозит 1-й степени тяжести (Таблица 47).

Таблица 47 – Встречаемость мукозитов ротовой полости в группе контроля

<i>Степень тяжести</i>	<i>N</i>
1-я степень	12 (63,1%)
2-я степень	6 (31,6%)
3-я степень	1 (5,3%)
4-я степень	0

Диарея была диагностирована у 6 (15%) больных (Таблица 48).

Таблица 48 – Встречаемость диареи в группе контроля

<i>Степень тяжести</i>	<i>N</i>
1-я степень	2 (5%)
2-я степень	2 (5%)
3-я степень	2 (5%)
4-я степень	0

3.2.3 Динамика С-реактивного белка в группе контроля

Медиана С-РБ в ДГ составила 2,2 мг/л (0,2–81,2), причем максимальное значение маркера 81,2 мг/л выявлено у пациента с рецидивирующим левосторонним плевритом, не связанным с основным заболеванием.

В Д+1 и Д+3 С-реактивный белок находился примерно на одном уровне от исходного значения – 1,5 мг/л и 1,75 мг/л соответственно. Однако на Д+7 так же, как и в группе инфекционных осложнений, наблюдается его резкое повышение со до 34,35 мг/л (2,2–145,4), а к ДВ постепенное снижение – 17,9 мг/л (1,2–119,7) (Таблица 49).

Таблица 49 – Динамика С-реактивного белка (мг/л) в группе контроля в плановые точки исследования

<i>Показатель</i>	<i>ДГ</i>	<i>Д+1</i>	<i>Д+3</i>	<i>Д+7</i>	<i>ДВ</i>
Среднее значение	6,42	2,72	4	41,05	30,26
Медиана	2,2	1,5	1,75	34,35	17,9
Минимум	0,2	0,3	0,2	2,2	1,2
Максимум	81,2	14,6	30	145,4	119,7
N	40	40	36	40	40
SD	14,5	3,25	6,6	37,29	29,3

Статистические значимые различия в росте маркера отмечались с Д+7 и сохранялись до выписки (Таблица 50).

Таблица 50 – Сравнительный анализ С-реактивного белка (мг/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
Медиана	2,2–1,5	1,5–1,75	1,75–34,35	34,35–17,9	2,2–17,9
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

3.2.4 Динамика прокальцитонина в группе контроля

В ДГ медиана уровня ПКТ составила 0,0445 нг/мл (0,02 – 0,182). На следующий день после инфузии стволовых клеток отмечалось повышение маркера практически в 2 раза – 0,07 нг/мл (0,02 – 0,346). Такой же показатель был и на Д+3 (0,076 нг/мл).

На Д+7 снова отмечает рост биомаркера, который сохраняется до ДВ (Таблица 51). При этом своих максимальных значений маркер достиг на ДВ (1,58 нг/мл).

Таблица 51 – Динамика прокальцитонина (нг/мл) в группе контроля в плановые точки исследования

Показатель	ДГ	Д+1	Д+3	Д+7	ДВ
Среднее значение	0,055	0,0805	0,088	0,14	0,2
Медиана	0,0445	0,07	0,076	0,111	0,147
Минимум	0,02	0,02	0,02	0,047	0,045
Максимум	0,182	0,346	0,365	0,628	1,58
N	40	40	36	40	40
SD	0,037	0,06	0,059	0,129	0,256

При сравнении по дням исследования статистически значимые различия наблюдались между ДГ и Д+1: 0,0445 нг/мл и 0,07 нг/мл соответственно ($p=0,014$) (Таблица 52).

Таблица 52 – Сравнительный анализ прокальцитонина (нг/мл) в группе контроля между плановыми точками исследования

Показатель	ДГ–Д+1	Д+1–Д+3	Д+3–Д+7	Д+7–ДВ	ДГ–ДВ
Медиана	0,0445–0,07	0,07–0,076	0,076–0,111	0,111–0,147	0,0445–0,147
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

3.2.5 Динамика пресепсина в группе контроля

Медиана ПСП на ДГ составила 155 пг/мл (77,2–582), в Д+1 – 159,5 пг/мл (16,5–630). В последующие дни был незначительный рост маркера (Таблица 53).

Таблица 53 – Динамика пресепсина (пг/мл) в группе контроля в плановые точки исследования

Показатель	ДГ	Д+1	Д+3	Д+7	ДВ
Среднее значение	193,25	195,6	221,6	228,9	231
Медиана	155	159,5	173,5	206	215,5
Минимум	77,2	16,5	74,8	70	90
Максимум	582	630	1199	586	703
N	40	40	36	40	40
SD	111,73	121,1	201,1	108,6	115

Статистически значимых отличий по дням исследования выявлено не было (Таблица 54).

Таблица 54 – Сравнительный анализ пресепсина (пг/мл) в группе контроля между плановыми точками исследования

Показатель	ДГ–Д+1	Д+1–Д+3	Д+3–Д+7	Д+7–ДВ	ДГ–ДВ
Медиана	155–159,5	159,5–173,5	173,5–206	206–215,5	155–215,5
df	78	74	74	78	78
t-критерий	0,17	0,368	0,875	0,385	2,42
p-уровень	0,864	0,694	0,403	0,7	0,02

В группе контроля проводился корреляционный анализ связи лейкоцитов и ПСП. На Д+1 ($r_s=-0,2$, $p=0,2$), Д+3 ($r_s=-0,162$, $p=0,344$) и Д+7 ($r_s=-0,034$, $p=0,8$) наблюдается слабая отрицательная корреляция (Рисунки 7, 8, 9).

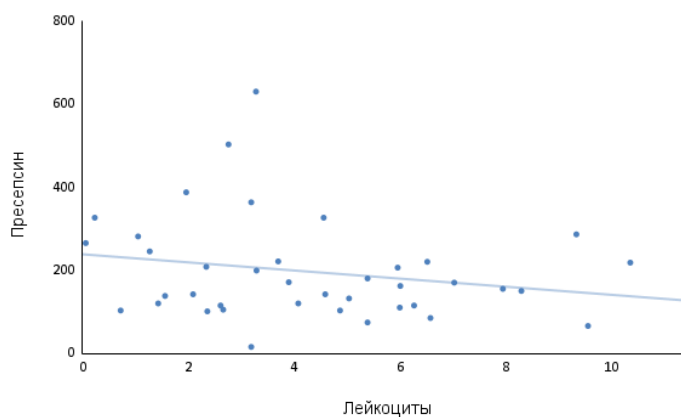


Рисунок 7 – Корреляция уровня пресепсина (пг/мл) и лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в группе контроля в Д+1

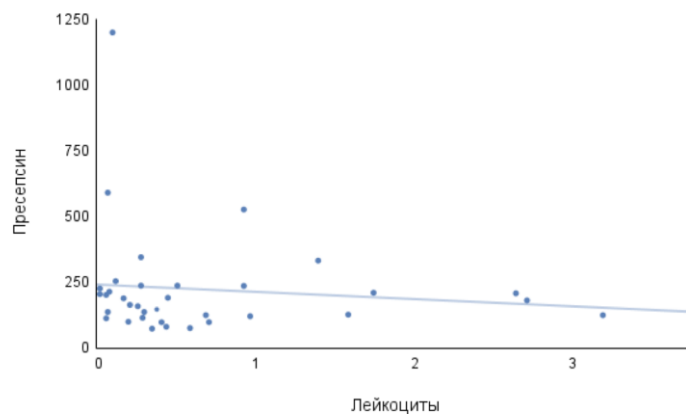


Рисунок 8 – Корреляция уровня пресепсина (пг/мл) и лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в группе контроля в Д+3

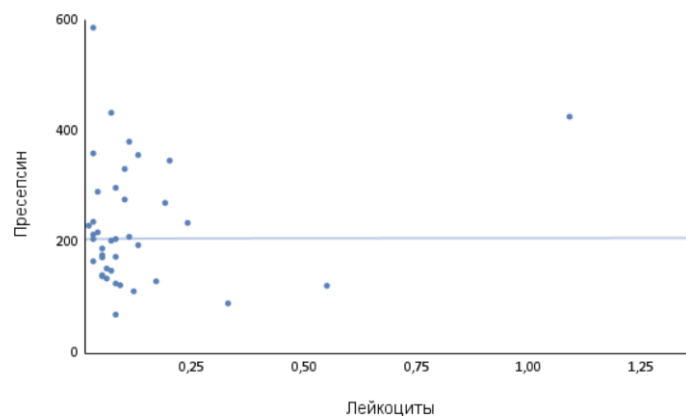


Рисунок 9 – Корреляция уровня пресепсина (пг/мл) и лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в группе контроля в Д+7

3.2.6 Динамика креатинина в группе контроля

Медиана креатинина в ДГ составила 79,75 мкмоль/л (58,1–129,9). В последующие дни, включая день выписки, медиана креатинина не превышала данное значение (Таблица 55).

Таблица 55 – Динамика креатинина (мкмоль/л) в группе контроля в плановые точки исследования

Показатель	ДГ	Д+1	Д+3	Д+7	ДВ
Среднее значение	81,92	81,87	76,94	75,47	82,015

Медиана	79,75	78,65	74,05	72,45	74,75
Минимум	58,1	51,7	48,3	42,4	48,5
Максимум	129,9	176,9	142,2	127,4	173,8
N	40	40	36	40	40
SD	16,54	25,55	20,74	18,93	26,48

Учитывая незначительные изменения креатинина по дням исследования, данная динамика при сравнении по дням была статистически незначимой (Таблица 56).

Таблица 56 – 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
Медиана	79,75–78,65	78,65–74,05	74,05–72,45	72,45–74,75	79,75–74,75
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

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

Проводился сравнительный анализ биомаркеров между группой пациентов с инфекционными осложнениями и группой контроля по основным точкам исследования. С учетом медианы развития лихорадки, 5 день после трансплантации ПГСК, было решено оценивать Д+1 и Д+3, те в те дни, которые могут быть предикторами развития лихорадки.

Согласно нулевой гипотезе, отсутствует разница между группой с инфекционными осложнениями и группой контроля при оценке биохимических маркеров воспаления по дням исследования.

При сравнении показателей на Д+1 статистически значимых различий при анализе ПСП не отмечалось: медиана ПСП на Д+1 составила 177,5 пг/мл в группе инфекционных осложнений, в группе контроля – 159,5 пг/мл ($p=0,26$). При этом статистически значимые различия выявлены между группами при анализе ПКТ и С-РБ. Медиана ПКТ в группе инфекционных осложнений составила 0,1 нг/мл, а в группе контроля практически в 2 раза меньше – 0,07 нг/мл. Несмотря на то, что казалось, что на Д+1 значимых различий в медиане С-РБ между группами не должно быть, тем не менее были выявлены значимые различия: 2,1 мг/л и 1,5 мг/л соответственно. Тенденция к более высокому значению С-РБ в группе инфекционных осложнений определила значимые различия между группами ($p=0,028$). Сравнительный анализ биомаркеров между группами на Д+1 представлен в таблице 57.

Таблица 57 – 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

Начиная с Д+3 все три маркера продемонстрировали свои значимые различия между группами. Это может быть связано с тем, что медиана развития лихорадки в исследовании составила 5 дней после инфузии стволовых клеток, а медиана дебюта агранулоцитоза пришлась на Д+3 в обеих группах. Таким образом, можно предположить, что именно Д+3 может быть критическим днем

для решения вопроса о дальнейшем частом и пристальном мониторинге пациентов и/или превентивном назначении антибактериальных препаратов.

ПСП впервые на Д+3 демонстрирует значимые различия между группами: медиана в группе инфекционных осложнений составила 234 пг/мл и 173,5 пг/мл в группе контроля. Данные различия были статистически значимыми ($p=0,006$). Значения ПКТ и С-РБ сохранили свои значимые различия и на Д+3. Между значениями ПКТ сохраняется различие более чем в 2 раза, что было статистически значимым ($p < 0,001$). С-РБ в группе инфекционных осложнений более чем в 5 раз превосходит значение в группе контроля: 9,9 мг/л и 1,75 мг/л соответственно. Результаты сравнения биомаркеров между группами на Д+3 представлены в таблице 58.

Таблица 58 – 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

Дополнительная оценка динамики показателей проводилась и на Д+7. На Д+7 в обеих группах отмечается дальнейший рост биомаркеров, и сохраняются значимые отличия между группами. Статистическая разница между двумя группами на Д+7 является объяснимой: к этому дню практически у всех пациентов группы инфекционных осложнений проявились признаки ФН. В группе инфекционных осложнений ПСП составил 343 пг/мл, в группе контроля – 206 пг/мл ($p < 0,001$). Уровни ПКТ в группе с инфекционными осложнениями и группе контроля практически не отличались, однако также имели статистически значимые различия ($p < 0,001$). В группе контроля отмечается существенный рост С-РБ на Д+7. Значения С-РБ на Д+7 между группами отличались в 2 раза, что

также было статистически значимо ($p < 0,001$). Данные сравнения биомаркеров между группами на Д+7 представлены в таблице 59.

Таблица 59 – Сравнение С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина между группами на Д+7

<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)	206	343	<0,001	40	99
ПКТ (нг/мл)	0,111	0,177	<0,001	40	99
С-РБ (мг/л)	34,35	69,6	<0,001	40	99

Была выполнена оценка ассоциации концентрации биомаркеров воспаления на Д+1 и Д+3 с шансами развития лихорадки. Статистически значимой ассоциации уровня ПСП в Д+1 с развитием лихорадки установлено не было (ОШ 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 концентрации ПСП в 2 раза ($p=0,054$). Увеличение концентрации 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 концентрации данного маркера в Д+3 было ассоциировано с увеличением шансов развития лихорадки в ОШ=2,31 [95% ДИ: 1,4; 4,1] раза ($p=0,002$). Увеличение уровня 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 концентрации С-РБ в Д+3 было ассоциировано с увеличением шансов развития лихорадки в ОШ=1,5 [95% ДИ: 1,24; 1,86] раза ($p < 0,001$) (Рисунок 10).

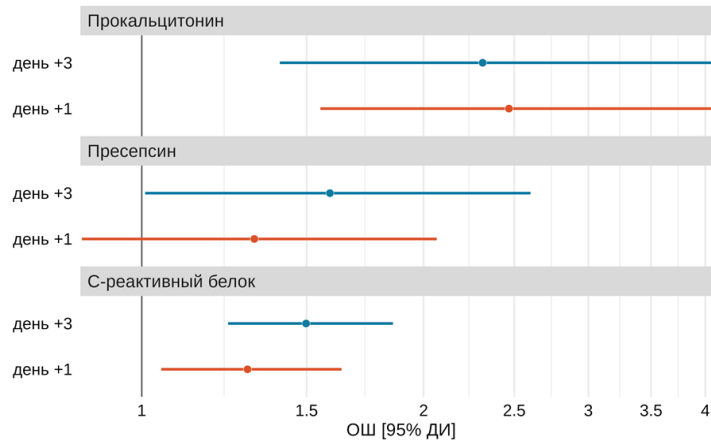


Рисунок 10 – Результаты анализа ассоциации концентрации С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина с шансами развития лихорадки (представлены отношения шансов для увеличения концентрации в 2 раза)

AUC для концентрации ПСП в качестве предиктора развития лихорадки составило 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 концентрации ПКТ в Д+1 составило 0,71 [95% ДИ: 0,61; 0,8], в Д+3 – 0,7 [95% ДИ: 0,6; 0,79]. AUC для уровня С-РБ составило 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 11).

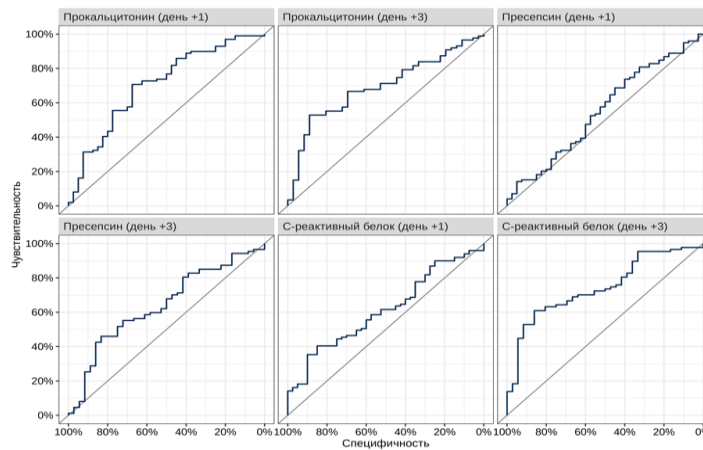


Рисунок 11 – Результаты ROC-анализа С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина в качестве предикторов развития лихорадки

Увеличение концентрации 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 60).

Таблица 60 – 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 концентрации 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 порогового 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].

Увеличение концентрации 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 порогового 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 концентрации ПКТ в Д+3 выше 0,11 нг/мл было ассоциировано с увеличением шансов развития лихорадки в 9 [95% ДИ: 3,23; 32,1] раз ($p<0,001$), чувствительность данного порогового 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 уровня 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 порогового 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 уровня 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 порогового 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].

3.4 Подгрупповой анализ: оценка эффективности проводимой эмпирической антибактериальной терапии

В исследовании проводилась оценка эффективности эмпирической антибактериальной терапии: могут ли биохимические маркеры воспаления свидетельствовать о возможном неэффективном антибактериальном лечении у пациентов с химиоиндуцированной нейтропенией?

У 70 пациентов (70,7%) группы инфекционных осложнений проводимая эмпирическая антибактериальная терапия была эффективной и не требовала замены препаратов. Однако у 29 пациентов (29,3%) некупируемая лихорадка, необходимость повторных бактериологических посевов крови или других сред, а также результаты первоначальных бактериологических посевов требовали смены проводимой терапии или ее эскалации. Это подгруппа пациентов с неэффективной эмпирической антибактериальной терапией.

Результаты динамики С-РБ в подгруппах эффективной и неэффективной эмпирической АБ терапии продемонстрированы в таблицах 61 и 62.

Таблица 61 – Динамика С-реактивного белка (мг/л) в подгруппе пациентов с эффективной эмпирической антибактериальной терапией

<i>Показатель</i>	<i>Дебют лихорадки</i>	<i>Через 6 часов</i>	<i>2-й день</i>	<i>3-й день</i>	<i>4-й день</i>
Среднее значение	82,34	98,35	98,6	75,1	56,7
Медиана	75	85,7	76	60,3	35,2
Минимум	1,9	3,39	9,63	7,7	6,5
Максимум	316,7	256,1	338,3	221,9	215,8
N	63	64	68	66	68
SD	66,2	66,9	77	52,4	49,3

Таблица 62 – Динамика С-реактивного белка (мг/л) в подгруппе пациентов с неэффективной эмпирической антибактериальной терапией

<i>Показатель</i>	<i>Дебют лихорадки</i>	<i>Через 6 часов</i>	<i>2-й день</i>	<i>3-й день</i>	<i>4-й день</i>
Среднее значение	65,78	86,98	94,575	93,5	76,87
Медиана	32,45	87,25	96,3	98,7	56,9
Минимум	5,97	13,8	17	14,9	13,8
Максимум	211,8	181,6	222	260	223,2
N	16	20	24	23	27
SD	70,98	57,8	52,8	58,55	55,94

В дебюте лихорадки, еще до назначения антибактериальной терапии, медиана С-РБ в подгруппе с эффективной эмпирической антибактериальной терапии составила 75 мг/л, а в подгруппе с неэффективной эмпирической АБ терапией – 32,45 мг/л, что отличалось более чем в 2 раза, однако было незначимым ($p=0,2$). Через 6 часов в подгруппе с неэффективной терапией наблюдается резкий рост биомаркера, и значения между подгруппами выравниваются: 87,25 мг/л и 85,7 мг/л соответственно, что также является статистически незначимым ($p=0,66$). На второй день после начала лихорадки С-РБ в подгруппе эффективной терапии начинает снижаться, а во второй подгруппе, наоборот, растет, что, однако, снова не демонстрирует значимых различий: 76 мг/л и 96,3 мг/л соответственно ($p=0,57$). В последующие точки измерения С-РБ в подгруппе с неэффективной АБ-терапией был выше, особенно на третий день – значения стали еще выше, чем в предыдущие точки исследования, а к 4-му дню произошло снижение биомаркера. В подгруппе с эффективной АБ-терапией биомаркер продолжал снижаться в последующие дни. При анализе на 4-й день после ДЛ отмечаются значимые различия в подгрупповом анализе. В подгруппе с эффективной АБ биомаркер был значимо ниже: 35,2 мг/л и 56,9 мг/л соответственно ($p=0,036$). С учетом того, что преимущественная смена или эскалация лечения в группе с неэффективной АБ-терапией происходила на 3-4 день от выража лихорадки, то данные изменения совпадают со значениями С-РБ. Результаты подгруппового анализа динамики С-РБ представлены в таблице 63.

Таблица 63 – 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 терапии</i>	<i>Медиана маркера подгруппы неэффективной эмпирической АБ терапии</i>	<i>p-уров.</i>	<i>N подгруппы эффективной эмпирической АБ терапии</i>	<i>N подгруппы неэффективной эмпирической АБ терапии</i>
ДЛ	75	32,45	0,2	63	16

Продолжение таблицы 63

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

В дебюте лихорадки медиана ПКТ в подгруппе с эффективной АБ-терапией составила 0,136 нг/мл. Через 6 часов после начала инфекционных осложнений биомаркер еще вырос. Со второго дня измерения (третья точка) ПКТ стал постепенно снижаться (Таблица 64).

Таблица 64 – Динамика прокальцитонина (нг/мл) в подгруппе пациентов с эффективной эмпирической антибактериальной терапией

Показатель	Дебют лихорадки	Через 6 часов	2-й день	3-й день	4-й день
Среднее значение	0,6	0,85	0,87	0,62	0,38
Медиана	0,136	0,192	0,177	0,168	0,1445
Минимум	0,023	0,041	0,038	0,02	0,048
Максимум	8,02	13,06	15,11	9,69	4,37
N	66	65	69	68	69
SD	1,48	2,26	2,319	1,45	0,72

ПКТ в группе с неэффективной АБ терапией все точки измерения был приблизительно на одном уровне, снижаясь к 4-му дню анализа (Таблица 65).

Таблица 65 – Динамика прокальцитонина (нг/мл) в подгруппе пациентов с неэффективной эмпирической антибактериальной терапией

Показатель	Дебют лихорадки	Через 6 часов	2-й день	3-й день	4-й день
Среднее значение	0,338	0,32	0,32	0,275	0,256

Медиана	0,22	0,25	0,267	0,235	0,157
Минимум	0,058	0,062	0,064	0,069	0,045
Максимум	1,45	0,876	1,39	0,751	1,83
N	16	20	24	23	27
SD	0,36	0,237	0,28	0,17	0,336

При анализе ПКТ выявлено, что в подгруппе с неэффективной эмпирической АБ-терапией значения маркера были выше, чем в подгруппе с эффективной АБ-терапией во все точки исследования. Однако ни в одну из точек исследования биомаркер не продемонстрировал значимых различий между подгруппами (Таблица 66).

Таблица 66 – 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 терапии</i>	<i>Медиана маркера подгруппы неэффективной эмпирической АБ терапии</i>	<i>p-уров.</i>	<i>N подгруппы эффективной эмпирической АБ терапии</i>	<i>N подгруппы неэффективной эмпирической АБ терапии</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

В дебюте лихорадки медиана ПСП в группе эффективной антибактериальной терапии составила 396,5 пг/мл. Через 6 часов показатель немного снижается, а на второй день снова подрастает: 379 пг/мл и 392 пг/мл соответственно. Начиная с 3-го дня после ДЛ маркер начинает снижаться (Таблица 67).

Таблица 67 – Динамика пресепсина (пг/мл) в подгруппе пациентов с эффективной эмпирической антибактериальной терапией

<i>Показатель</i>	<i>Дебют лихорадки</i>	<i>Через 6 часов</i>	<i>2-й день</i>	<i>3-й день</i>	<i>4-й день</i>
Среднее значение	558,11	574,91	511,95	407,87	379,5
Медиана	396,5	379	392	279	257
Минимум	106	103	78,7	104	83,4
Максимум	3739	2813	3920	2425	1600
N	69	66	69	69	69
SD	560,95	521,89	523,29	383,26	292,18

В подгруппе пациентов с неэффективной АБ терапией биомаркер начинает расти при измерении параметра в точке «через 6 часов» после начала лихорадки. На 2-ой день ПСП несколько снижается. Однако на 3-й день отмечается его рост практически в 2 раза (Таблица 68).

Таблица 68 – Динамика пресепсина (пг/мл) в подгруппе пациентов с неэффективной эмпирической антибактериальной терапией

<i>Показатель</i>	<i>Дебют лихорадки</i>	<i>Через 6 часов</i>	<i>2-й день</i>	<i>3-й день</i>	<i>4-й день</i>
Среднее значение	396,71	609,6	530,54	745	530,41
Медиана	342	496,5	369,5	601	389
Минимум	70,1	146	155	153	90
Максимум	1621	3137	1963	2654	2166
N	27	24	26	24	27
SD	292,92	603,48	425,97	647,34	484,64

В ДЛ ПСП в подгруппе с эффективной АБ-терапией был выше, чем во второй подгруппе, однако это было статистически не значимо ($p=0,22$). В последующие две точки измерения, через 6 часов и на второй день, статистически значимых различий также не было. Обращает на себя внимание противоречивость поведения маркера. Через 6 часов после ДЛ ПСП в подгруппе с эффективной

терапией снизился в сравнении с дебютом лихорадки, а в подгруппе с неэффективной терапией резко вырос, что предполагало, что данное поведение маркера может соответствовать потенциальной оценке на проводимую терапию. Через 6 часов ПСП в подгруппе эффективной АБ терапии составил 379 пг/мл, в подгруппе с неэффективной – 496,5 пг/мл. Однако данные изменения ни через 6 часов после начала лихорадки, ни во второй день не оказались статистически значимыми.

При этом свою эффективность ПСП продемонстрировал на третий и четвертый дни измерения. На 3-й день биомаркер стал снижаться в подгруппе эффективной АБ-терапии, но повышаться в подгруппе с неэффективной: 279 пг/мл и 601 пг/мл соответственно, что было статистически значимым ($p=0,005$). Несмотря на то, что на четвертый день в обеих подгруппах маркер снизился, а в подгруппе с неэффективной терапией в 1,5 раза, значимые различия сохранились (Таблица 69).

Таблица 69 – 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 терапии</i>	<i>Медиана маркера подгруппы неэффективной эмпирической АБ терапии</i>	<i>p-уров.</i>	<i>N подгруппы эффективной эмпирической АБ терапии</i>	<i>N подгруппы неэффективной эмпирической АБ терапии</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

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что пресепсин может быть потенциальным биомаркером оценки ответа проводимой антибактериальной терапии у пациентов после ВДХТ с ауто-ТГСК, несмотря на агранулоцитоз, отсутствие клеток иммунного ответа, ответственных за экспрессию данного маркера.

3.5 Взаимосвязь динамики биомаркеров воспаления и бактериемии

Одной из задач исследования являлось выявление взаимосвязи между динамикой биомаркеров воспаления и бактериемией у больных с лимфопролиферативными заболеваниями после ауто-ТГСК.

У 77 пациентов (77,8%) исследования бактериологические посевы крови, а также клиническая картина не продемонстрировали других признаков инфекции - подгруппа пациентов со стерильными посевами. У 21 пациента (21,2%) была выявлена бактериемия по результатам посевов крови. Бактериемия была представлена преимущественно грамположительными возбудителями – 65,3%, что было указано в параграфе 3.1.4. Проводить анализ биомаркеров в возможной дифференциальной диагностике грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов было нецелесообразным ввиду малой выборки больных.

Анализ данных между подгруппой со стерильными посевами и подгруппой с бактериемией проводился в дни Д+1, Д+3 в рамках оценки прогностической значимости маркеров. ДГ, Д+7, ДВ в анализе не оценивались, так как пациенты с активным инфекционным процессом до начала кондиционирования в исследовании не участвовали, выписка из стационара предполагает выздоровление пациента и отсутствие потребности в наблюдении врачом и приеме системных антибиотиков, а к Д+7 почти у всех пациентов уже развились инфекционные осложнения.

Медиана С-РБ на Д+1 в подгруппе со стерильными посевами составила 1,95 мг/л, а среднее значение – 6,55 мг/л. В подгруппе бактериемии в данную точку были примерно такие же результаты: медиана составила 2,75 мг/л, а среднее значение – 8,8 мг/л. На Д+3 отмечается рост С-РБ в подгруппе бактериемии в 3,6

раз и достигает 9,95 мг/л. В подгруппе пациентов со стерильными посевами на Д+3 также отмечается рост маркера, который достигает таких же цифр и составляет 9,9 мг/л (Таблица 70).

Таблица 70 – Динамика С-реактивного белка (мг/л) в подгруппе пациентов со стерильными посевами и в подгруппе пациентов с бактериемией в Д+1 и Д+3

<i>Показатель</i>	<i>Д+1 подгруппа со стерильными посевами</i>	<i>Д+1 подгруппа с бактериемией</i>	<i>Д+3 подгруппа со стерильными посевами</i>	<i>Д+3 подгруппа с бактериемией</i>
Среднее значение	6,55	8,8	19	23,1
Медиана	1,95	2,75	9,9	9,95
Минимум	0,3	0,1	0,336	0,1
Максимум	60,2	71,1	101,9	162,4
N	77	20	74	18
SD	10,8	16,85	23,9	40,1

В Д+1 и Д+3 значимых различий между подгруппой со стерильными посевами и подгруппой с бактериемией в динамике С-РБ обнаружено не было. С-РБ не продемонстрировал возможности в диагностике бактериемии у пациентов после ВДХТ с ауто-ТГСК. Результаты анализа С-РБ между подгруппами представлены в таблице 71.

Таблица 71 – 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

ПКТ в Д+1, как и в предыдущем анализе, вел себя парадоксально. В подгруппе бактериемии медиана ПКТ была ниже, чем в подгруппе со стерильными посевами, и составила 0,0865 нг/мл и 0,108 нг/мл соответственно (Таблица 72). На Д+3 медиана маркера в подгруппе со стерильными посевами остается на прежнем уровне, а в подгруппе с бактериемией растет почти в 2 раза: 0,123 нг/мл и 0,107 нг/мл соответственно.

Таблица 72 – Динамика прокальцитонина (нг/мл) в подгруппе пациентов со стерильными посевами и в подгруппе пациентов с бактериемией в Д+1 и Д+3

<i>Показатель</i>	<i>Д+1 подгруппа со стерильными посевами</i>	<i>Д+1 подгруппа с бактериемией</i>	<i>Д+3 подгруппа со стерильными посевами</i>	<i>Д+3 подгруппа с бактериемией</i>
Среднее значение	0,14	0,095	0,255	0,134
Медиана	0,108	0,0865	0,123	0,107
Минимум	0,02	0,031	0,02	0,055
Максимум	1,08	0,206	8,02	0,356
N	77	20	74	18
SD	0,154	0,044	0,92	0,082

ПКТ не достигал значимых различий ни в одну из точек исследования, что можно наблюдать таблице 73.

Таблица 73 – 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>p-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

Значения ПСП в Д+1 в подгруппе пациентов со стерильными посевами и подгруппе с бактериемией были примерно на одном. На Д+3 в обеих группах отмечается незначительный рост маркера (Таблица 74).

Таблица 74 – Динамика пресепсина (пг/мл) в подгруппе пациентов со стерильными посевами и в подгруппе пациентов с бактериемией в Д+1 и Д+3

<i>Показатель</i>	<i>Д+1 подгруппа со стерильными посевами</i>	<i>Д+1 подгруппа с бактериемией</i>	<i>Д+3 подгруппа со стерильными посевами</i>	<i>Д+3 подгруппа с бактериемией</i>
Среднее значение	223,9	264,25	279,57	333,8
Медиана	175,5	181,5	232	261
Минимум	39,8	105	34,6	102
Максимум	1022	934	1480	849
N	77	20	74	18
SD	166,1	208,6	199,5	233,64

Ни в один из дней анализа статистически значимых различий между подгруппами обнаружено не было (Таблица 75).

Таблица 75 – Сравнительный анализ пресепсина (пг/мл) между подгруппой пациентов со стерильными посевами и подгруппой пациентов с бактериемией в Д+1, Д+3

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

AUC для концентрации ПСП в качестве предиктора развития бактериемии составило 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 концентрации 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 С-РБ составило 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 12).

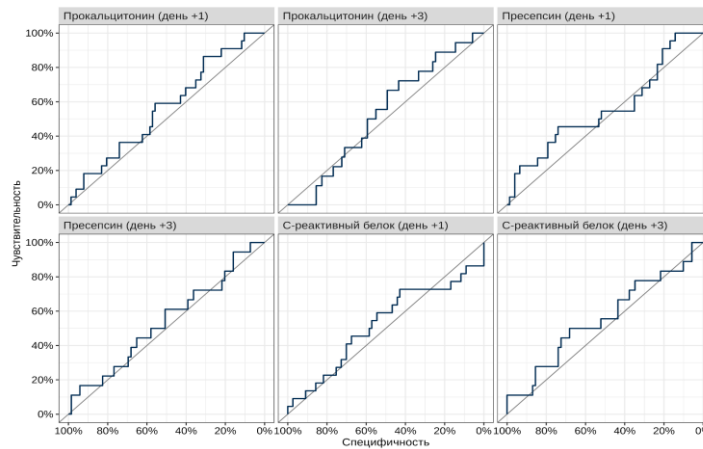


Рисунок 12 – Результаты ROC-анализа С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина в качестве предикторов развития бактериемии у пациентов с фебрильной нейтропенией

AUC для концентрации ПСП в качестве предиктора развития сепсиса или септического шока составило 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 концентрации ПКТ в Д+1 составило 0,57 [95% ДИ: 0,31; 0,84], в Д+3 – 0,48 [95% ДИ: 0,32; 0,65]. AUC для С-РБ составило 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 13).

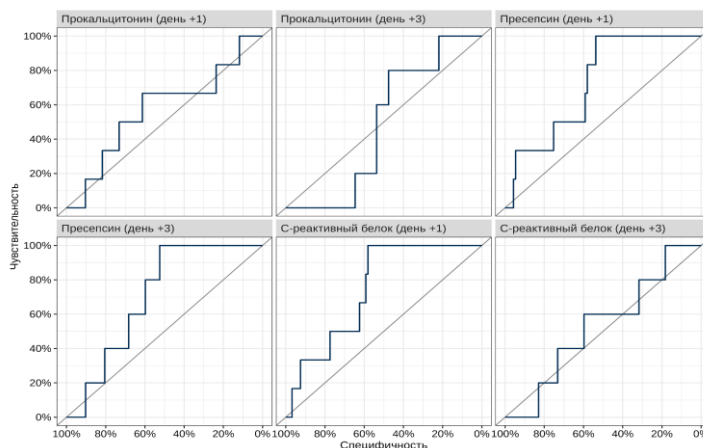


Рисунок 13 – Результаты ROC-анализа С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина в качестве предикторов развития сепсиса или септического шока у пациентов с лихорадкой

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Инфекционные осложнения остаются серьезной проблемой в онкологии и онкогематологии. Они значительно ухудшают эффект и достижения проводимой системной терапии, к сожалению, нередко приводя к летальному исходу. Для своевременной диагностики инфекции и снижения риска осложнений лечащему врачу в дополнение к рутинным клинико-лабораторным методам необходимы дополнительные опции. Одной из таких опций могут являться биохимические маркеры воспаления.

По данным литературы встречаемость инфекционных осложнений варьируется в широких пределах и может достигать 100% [1, 2, 18, 23]. В нашем исследовании инфекционные осложнения были выявлены у 71,2% пациентов и требовали отмены профилактической и назначения эмпирической антибактериальной терапии, а также проведения комплекса исследований для идентификации возбудителя.

Анализ биохимических маркеров воспаления проводился в исследовании по следующим принципам:

- отдельно в группе инфекционных осложнений и отдельно в группе контроля;
- сравнительный анализ между группой пациентов с инфекционными осложнениями и группой контроля;
- анализ динамики биомаркеров в подгруппе пациентов с эффективной и подгруппе с неэффективной антибактериальной терапией;
- оценка динамики биомаркеров у пациентов с бактериемией.

Анализ С-РБ группы инфекционных осложнений продемонстрировал, что рост маркера начинается с Д+3, достигает своего пика на Д+7, а потом снова снижается. Эти данные коррелируют с литературными: постепенный рост биомаркера и достижение его пика через 36-50 часов [64, 66]. При сравнении динамики биомаркера между основными точками измерения С-РБ демонстрирует

значимые различия, начиная с Д+3 в сравнении с Д+1. Это подтверждает тот факт, что С-РБ может реагировать в ответ на инфекционный стимул у пациентов с нейтропенией [64, 66]. В группе контроля на Д+7 С-РБ также достиг своего максимума, а к ДВ – снизился. При этом значимые различия по дням наблюдались с Д+7 в сравнении с Д+3. С учетом того, что длительность агранулоцитоза в группах была одинаковой, можно предположить, что такая динамика в данной группе связана не с инфекционными осложнениями и длительностью нейтропении, а с реакцией приживления трансплантата и восстановлением гемопоэза.

ПКТ в обеих группах пациентов продемонстрировал значимые различия между ДГ и Д+1. Такая динамика ПКТ трудно объяснима ввиду того, что в период со дня госпитализации до Д+1 у наших пациентов данных за инфекцию не было. Возможно, значимый рост ПКТ связан с инфузией ПГСК [128]. Значимые различия в группе инфекционных осложнений появляются между днями +3 и +7 – временной интервал, в течение которого у большинства пациентов появляются признаки инфекции. Показатели ПКТ в интервалах «Д+1 – Д+3» и «Д+3 – Д+7» в группе контроля не продемонстрировали значимых отличий, что вполне объяснимо: маркер не должен повышаться в отсутствии инфекции.

ПСП в группе инфекционных осложнений продемонстрировал значимые изменения во все дни оценки маркера в стандартных точках исследования, кроме интервала «Д+7 – ДВ». Вызывают вопрос значимые различия в динамике маркера между ДГ и Д+1 ($p=0,03$). Ответа на вопрос, почему период кондиционирования и инфузия периферических стволовых клеток приводят к значимому повышению ПСП пока нет. Важным является отсутствие значимых колебаний креатинина у пациентов этой группы, что позволяет исключить влияние почечной недостаточности и других заболеваний почек на динамику пресепсина. При этом в группе контроля значимых изменений между днями исследования ПСП не было.

Несмотря на то, что ПСП, казалось бы, не должен повышаться и демонстрировать динамику роста у пациентов в агранулоцитозе, тем не менее, наблюдается его повышение. Наблюдается отрицательная корреляционная связь

между уровнем лейкоцитов и ПСП. Этот факт доказывает тезис о том, что ПСП может быть чувствительным маркером инфекции у пациентов в агранулоцитозе.

В литературе представлены данные о пороговых значениях ПСП для пациентов с сепсисом и септическим шоком. Согласно этим данным, для пациентов с сепсисом уровень маркера находится в пределах $817,9 \pm 572,7$ пг/мл, а с тяжелым сепсисом или септическим шоком – $1992,9 \pm 1509,2$ пг/мл [109]. В когорте наших пациентов средние значения ПСП ниже, чем обсуждаемые выше. В нашем исследовании максимальные значения ПСП в группе контроля на ДГ, Д+1, Д+3, Д+7 и ДВ составили 582 пг/мл, 630 пг/мл, 1199 пг/мл, 586 пг/мл и 703 пг/мл, соответственно. То есть, у небольшого числа больных без инфекционных осложнений могут быть отмечены относительно высокие цифры ПСП.

В группе инфекционных осложнений анализ биомаркеров проводился еще в дополнительные точки исследования: дебют лихорадки (ДЛ), через 6 часов после дебюта лихорадки, на второй, третий и четвертый дни. Медиана С-РБ на Д+3 лихорадки была 9,9 мг/л, а в дебюте лихорадки 73,15 мг/л. Через 6 часов после дебюта лихорадки биомаркер продолжает расти, а в дальнейшем уже снижается. При этом статистически значимые различия между дополнительными точками обнаружены только между третьим и четвертым днями исследования ($p=0,017$). Таким образом, снижение С-РБ в динамике может свидетельствовать в пользу нивелирования инфекционного процесса.

В ДЛ медиана ПКТ достигает 0,142 нг/мл, а через 6 часов, что соответствует скорости ответа маркера, достигает максимума – 0,209 нг/мл. Несмотря на то, что уровень маркера вырос практически в 2 раза, данная разница не является значимой. В последующие дни маркер снижался и не показывал значимых различий при сравнении между дополнительными точками исследования группы инфекционных осложнений. Также, как и ПКТ, ПСП не показал значимых различий между точками исследования после возникновения лихорадки.

После оценки концентрации маркеров в каждой группе была проведена сравнительная характеристика показателей в стандартные точки исследования. С

учетом медианы развития лихорадки (5-й день) сравнения маркеров проводились на Д+1 и Д+3 в рамках предиктивной значимости.

На Д+1 были значимые различия между группой инфекционных осложнений и группой контроля при анализе ПКТ и С-РБ. ПСП не демонстрировал значимых различий между группами ($p=0,26$). На Д+3 наблюдаются статистически значимые различия по всем трем маркерам: С-РБ, ПКТ и ПСП продемонстрировали различия между двумя группами. ПСП впервые демонстрирует значимые различия между группами на Д+3, не смотря на развившийся к этому времени агранулоцитоз ($p=0,006$). Скорее всего, значимый рост маркеров на Д+3 может быть предиктором развития инфекционных осложнений. Статистически значимая разница между группами на Д+7 вполне объяснима ввиду того, что к этому дню уже почти у всех больных из группы инфекционных осложнений успели появиться признаки инфекции.

Несмотря на относительно небольшую разницу в уровнях указанных биомаркеров между группами, выявленная тенденция является статистически значимой. Более того, полученные результаты согласуются с данными других исследований. В ряде работ показано, что у иммунокомпрометированных пациентов изменения уровней подобных биомаркеров могут опережать появление клинических признаков инфекции [13, 14].

Ранее мы опубликовали сравнительный анализ биомаркеров воспаления между группами с инфекционными осложнениями и без [129]. В анализе 28 пациентов после ВДХТ с ауто-ТГСК ПСП продемонстрировал свое диагностическое значение в группе с инфекционными осложнениями. Отмечалось также, что в группе контроля динамика медианы ПСП значимо не менялась ни в один из дней исследования. Также ПСП в данной публикации продемонстрировал и свое прогностическое значение: в группе с инфекционными осложнениями маркер был значимо выше на Д+3, чем в группе контроля ($p=0,01$). Получается, что маркер заранее повышался у пациентов с потенциальной инфекцией. Необходимо отметить, что С-РБ и ПКТ не продемонстрировали значимых различий ни в один из дней исследования в данной публикации [129].

Расширенные данные нашей работы, ранее опубликованные, демонстрируют, что на большей когорте пациентов все три маркера способны демонстрировать значимые различия на 3 день инфузии ПГСК [130].

В проведенном исследовании анализировалась связь между уровнем биомаркеров и риском развития лихорадки после инфузии гемопоэтических стволовых клеток. Результаты исследования показывают, что на первый день после инфузии уровень ПСП не продемонстрировал статистически значимой ассоциации с развитием лихорадки при увеличении в 2 раза. На Д+3 была отмечена тенденция к увеличению риска развития лихорадки при увеличении уровня ПСП в 2 раза, что указывает на возможную роль этого маркера в более поздние периоды.

Увеличение концентрации ПКТ в Д+1 было связано с повышением риска развития лихорадки (ОШ=2,47, $p < 0,001$), что подтверждает его важность как раннего маркера септического состояния, что согласуется с данными других исследований [88]. С-РБ также показал значимую ассоциацию с развитием лихорадки: уже на первый день увеличение его уровня в 2 раза было связано с повышением риска развития лихорадки практически в 1,5 раза.

Таким образом, данные нашего исследования согласуются с литературными источниками, указывающими на высокую диагностическую ценность ПКТ и С-РБ в оценке риска развития инфекционных осложнений, включая фебрильную нейтропению [15, 70, 72, 97].

По данным ROC-анализа ПСП в Д+1 не очень хорошо предсказывает вероятность инфекционных осложнений (56%). В следующей точке точность несколько увеличивается, достигая 64%. Полученные результаты не продемонстрировали таких высоких значений, как ранее в исследовании Stoma и соавт., где AUC для ПСП составил 0,907 (95% ДИ: 0,692; 0,99) [121]. ПКТ оказался более надежным предиктором. В Д+1 и Д+3 он предсказывает инфекционные осложнения с вероятностью около 70%. С-РБ показывает схожие результаты на Д+3: вероятность предсказания увеличивается до 75%, что делает его более надежным показателем на более позднем этапе.

В исследовании проводилась оценка специфичности и чувствительности биомаркеров. В исследовании предиктивная значимость маркера соотносилась со специфичностью, приближающейся к 100%. ПСП в Д+1 при уровне выше 139,5 пг/мл ассоциировался с увеличением риска развития лихорадки в 1,87 раза. Однако, эта связь не достигла статистической значимости ($p=0,113$), что указывает на ограниченную предиктивную ценность маркера. При этом чувствительность данного порогового значения была достаточно высокой (73,7%). Тем не менее, низкая специфичность (40%) биомаркера указывает на то, что значительное число пациентов, у которых не разовьется лихорадка, также будут иметь повышенный уровень ПСП. В Д+3 ПСП выше 240,5 пг/мл был ассоциирован с риском развития инфекционных осложнений в 4,26 раза ($p=0,004$). В этом случае специфичность маркера значительно возросла до 83,3%, что свидетельствует о его высокой точности в исключении инфекционных осложнений у тех пациентов, у которых она не разовьется. Однако, снижение чувствительности до 46% указывает на то, что не у всех пациентов с инфекцией будет наблюдаться повышенный уровень ПСП. При этом в другом исследовании ПСП достигает специфичности 100% и чувствительности 75% у пациентов с нейтропенией в диагностике грамотрицательной инфекции после трансплантации ПГСК [120].

ПКТ продемонстрировал более стабильные и значимые ассоциации с развитием инфекционных осложнений. Уже в Д+1 уровень ПКТ выше 0,078 нг/мл был связан с увеличением риска развития лихорадки в 5 раз ($p < 0,001$). Этот показатель показал хорошую чувствительность (70,7%), однако недостаточную специфичность (67,5%). В Д+3 уровень ПКТ выше 0,11 нг/мл продемонстрировал еще более сильную связь с риском развития лихорадки, увеличивая его в 9 раз ($p < 0,001$). Высокая специфичность (88,9%) в Д+3 подтверждает значимость ПКТ как маркера для исключения лихорадки. Похожие значения специфичности и чувствительности для ПКТ были получены и в других исследованиях: специфичность 88% и чувствительность 62% [121].

Включение ПКТ в алгоритмы оценки состояния пациентов в агранулоцитозе, наряду с MASCC, CISNE и другими прогностическими шкалами, позволяет более точно выявлять больных с высоким риском осложнений [88]. Помимо стратификации тяжести текущего эпизода, ПКТ может дать и общепрогностическую информацию. Высокие значения биомаркера могут отражать тяжесть инфекции: так, у пациентов после ТГСК ПКТ ≥ 2 нг/мл оказался независимым фактором неблагоприятного прогноза выживаемости ($p=0,035$) [131]. В целом, исследования сходятся на том, что ПКТ является ценным параметром к оценке фебрильной нейтропении, помогая как в диагностике инфекции, так и в прогнозировании её исходов.

В Д+1 уровень С-РБ выше 4,05 мг/л был ассоциирован с увеличением риска лихорадки почти в 4 раз ($p=0,006$). Высокая специфичность (85%) при низкой чувствительности (40,4%) указывает на его ограниченную применимость в ранней диагностике лихорадки, но неплохую точность в исключении риска у пациентов без лихорадки. В Д+3 С-РБ выше 6,25 мг/л был связан с резким увеличением риска лихорадки в 9 раз ($p < 0,001$), с хорошей сбалансированной чувствительностью (60,9%) и высокой специфичностью (86,1%). Данное значение специфичности ниже, чем специфичность в такую же точку исследования у ПКТ, и дальше от установленного в исследовании целевого. В исследовании Stoma и соавт. С-РБ достигал специфичности 91% и очень низкой чувствительности - 40% [121]. При этом пороговым значением для развития инфекции было 165 мг/л. Значения С-РБ в Д+1 не выходят за пределы нормальных значений биомаркера (< 5 мг/л), а в Д+3 выше верхней границы нормы, но в разы меньше описанных данных литературы. Такие небольшие значения могут наблюдаться у людей с сопутствующей патологией, например, с аутоиммунными заболеваниями, эндокринопатией. Ожидалось, что С-РБ, за счет своего синтеза в ответ на действие цитокинов, будет достигать более высоких значений, которые будут способствовать, вероятно, точному принятию решения со стороны лечащего врача. В настоящее время полученные результаты анализа С-РБ необходимо оценивать в совокупности с другим биомаркером, например, ПКТ.

Похожие результаты также были получены при оценке когорты пациентов только со злокачественными лимфомами [132]. Было проанализировано 96 пациентов со ЗЛ, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК. У 74 (77%) пациентов были зарегистрированы инфекционные НЯ. ПКТ проявил себя как самый ранний предиктор инфекционных осложнений: уже следующий день после инфузии ПГСК данный маркер был выше в группе пациентов с инфекцией ($p=0,014$). Также рост ПКТ на Д+1 в 2 раза увеличивал риск развития лихорадки более, чем в 2 раза. Уровень ПКТ 0,08 нг/мл повышал риски развития инфекционных осложнений в 5 раз. При этом ПКТ, в отличие от С-РБ и ПСП, обладал относительно неплохими значениями чувствительности и специфичности: 80% и 55% соответственно. В свою очередь, С-РБ не продемонстрировал значимых различий между группами на Д+1, хотя обладал высокой специфичностью (91%) при низкой чувствительности (46%). А ПСП обладал как низкой специфичностью, так и низкой чувствительностью: 55% и 59% соответственно. На Д+3 С-РБ и ПКТ показали прогностическую значимость в оценке риска инфекционных осложнений, а ПСП показал наихудшие результаты. Полученные данные позволяют рассматривать сочетанное применение ПКТ и С-РБ на Д+1 и Д+3 для определения вероятной возможности развития инфекции у пациентов с лимфомами [132].

В нашем исследовании у преобладающего числа пациентов группы инфекционных осложнений возбудитель по результатам микробиологических посевов крови выявлен не был – 77,8%. Полученные данные соответствуют ранее полученным нашим данным: среди 205 пациентов, получивших ауто-ТГСК в период с 2006 по 2018 гг. только у 19,5% пациентов инфекция была документирована, а примерно у 47,8% – фебрильная нейтропения со стерильными посевами [133]. Согласно литературным данным, диапазон выявления пациентов с отрицательными посевами довольно широк – от 60% до 80 % [1, 6-8]. Такая разница может объясняться различиями в используемых тестах бактериологического анализа, а также результатами бактериологических посевов в самом центре.

В исследовании проводился подгрупповой анализ группы инфекционных осложнений. Одной из задач являлось определение прогностической ценности биомаркеров, свидетельствующей о возможной эффективности антибактериальной терапии. Более чем у половины пациентов из группы инфекционных осложнений проводимая эмпирическая АБ терапия была эффективной и не требовала замены. 70 пациентов составили подгруппу с эффективной АБ терапией. У 29 пациентов антибактериальная терапия первой линии была неэффективной. Оценка эффективности проводимой эмпирической АБ терапии между двумя подгруппами проводилась в дополнительные точки исследования группы инфекционных осложнений.

В дебюте лихорадки С-РБ продемонстрировал, что в группе пациентов с эффективной эмпирической АБ терапией он выше. Однако значения маркера через 6 часов между подгруппами выравниваются. Стоит отметить, что несмотря на то, что показатели С-РБ между двумя подгруппами не продемонстрировали значимых различий, в динамике в подгруппе эффективной эмпирической антибактериальной терапии отмечается снижение маркера. Значимые различия в концентрации биомаркера были получены только при анализе на четвертый день после ДЛ.

Анализ ПКТ в подгруппах продемонстрировал, что медиана маркера была ниже в группе эффективной АБ терапии. Стоит отметить, что максимально высокие значения биомаркера были достигнуты именно в подгруппе эффективной АБ терапии в сравнении с подгруппой с неэффективной терапией. Ранее ПКТ продемонстрировал свое прогностическое значение в эффективности АБ терапии в группе пациентов с нормальными показателями гемограммы и инфекционными осложнениями [16, 88]. Данные нескольких исследований говорят о возможности применения ПКТ как маркера стоп-терапии, что, однако, не нашло широкого применения [52, 91]. Концентрация ПКТ снижается в подгруппе эффективной терапии, начиная с третьего дня после лихорадки. При этом ни в одной из точек исследования значимых различий обнаружено не было.

Одно из наиболее ценных свойств ПСП – его информативность в мониторинге течения инфекционного процесса и эффективности лечения. В норме у здоровых людей уровень ПСП низкий и может несколько возрастать с возрастом [109]. При возникновении инфекции концентрация ПСП увеличивается пропорционально тяжести инфекционного процесса и бактериальной нагрузке. Важное наблюдение: при успешной АБ терапии ПСП имеет тенденцию к снижению. Несколько независимых исследований показали схожую картину: у пациентов, получающих адекватное лечение инфекционного процесса, динамика ПСП положительная – уровень биомаркера снижается, тогда как у пациентов с неэффективной терапией или персистирующей инфекцией ПСП остается повышенным либо продолжает расти [132]. Гипотеза заключается в том, что это «быстрый» маркер, и его молекула участвует в патогенезе сепсиса [105]. Согласно нашим данным, медиана ПСП в подгруппе эффективной эмпирической антибактериальной терапии в начале лихорадки была выше, чем в подгруппе неэффективной терапии. Однако через 6 часов ситуация меняется на противоположную, что может свидетельствовать как раз о достижении пика и начала периода полувыведения. Значимые различия наблюдаются между подгруппами на третий и четвертый дни после ДЛ: маркер снижается в подгруппе эффективной эмпирической АБ терапии и повышается в подгруппе неэффективной. Полученный результат важен в своевременной смене неэффективной антибактериальной терапии, а также отмене антибиотика, когда в нем нет необходимости. ПСП демонстрирует различия раньше, чем С-РБ: уже на третий день терапии выявлены различия.

Благодаря описанной динамике, ПСП может рассматриваться как инструмент для индивидуализации длительности и интенсивности АБ терапии. Идея состоит в том, что при снижении уровня биомаркера можно судить об эрадикации инфекции и, возможно, раньше отменять АБ, тогда как сохранение высокого значения ПСП сигнализирует о необходимости продолжить или усилить лечение. Получены первые доказательства эффективности такого подхода. В 2021 г. опубликованы результаты многоцентрового проспективного исследования, где

стратегия ведения инфекционных осложнений основывалась на динамике концентрации ПСП [133]. 656 пациентов с сепсисом были рандомизированы в две группы: в одной АБ отменяли, основываясь на стандартных рекомендациях, в другой – при снижении ПСП. Результаты показали, что ПСП-ориентированная тактика позволила значительно сократить продолжительность антибиотикотерапии: пациенты этой группы провели без АБ в среднем на 3,6 дня больше (14,5 дней и 11,0 дней; $p < 0,001$). При этом ключевой показатель эффективности лечения, летальность, не вырос: летальность на 28 дней исследования в ПСП-ориентированной группе составила 17,7%, а в группе стандартного лечения – 18,2% (-0,5%, 90% ДИ: -5,4; 4,4). Аналогично, 90-дневная выживаемость не ухудшилась: 19,9% и 19,5% соответственно; 0,4%, 90% ДИ: -4,7; 5,5. Эти данные свидетельствуют о клинической пользе применения ПСП: уменьшение избыточного назначения АБ без ущерба для безопасности больных. Следует отметить, что аналогичный подход ранее применялся для ПКТ: в ряде исследований деэскалация АБ на основании значений ПКТ также уменьшала длительность антибиотикотерапии у пациентов в сепсисе [90]. Появление подобных результатов для ПСП подтверждает его потенциал как биомаркера, пригодного не только для диагностики, но и для принятия терапевтических решений.

В исследовании оценивалась взаимосвязь между динамикой биомаркеров воспаления и бактериемией. Shimony [52] в своем исследовании показал, что рост С-РБ предшествует развитию бактериемии и ФН. При этом значения биомаркера были значимо выше у пациентов с бактериемией в сравнении с пациентами со стерильными посевами ($p=0,013$). Похожие результаты были получены и в других исследованиях [70, 71]. При этом С-РБ оказался не способен предсказывать этиологию и/или тяжесть инфекционных осложнений у пациентов в дебюте лихорадки, но продемонстрировал свою чувствительность на 2-й день инфекционных осложнений, значимо повышаясь в случае грибковой инфекции и бактериемии [75].

Исследования продемонстрировали корреляцию ПКТ и инфекционных осложнений: значения биомаркера были выше у пациентов с бактериемией, сепсисом и септическим шоком в сравнении со значениями ПКТ у пациентов с фебрильными эпизодами без МДИ [16]. Оценка маркера в динамике может способствовать улучшению диагностики инфекции, особенно у пациентов с длительной нейтропенией [94, 135]. При этом существует иная точка зрения о возможностях ПКТ в дифференциальной диагностике инфекции. В одном из исследований уровень ПКТ у пациентов с бактериемией был с тенденцией к более высоким значениям, чем у пациентов со стерильными посевами, однако это были статистически не значимые различия [75]. Эти данные позволили авторам не включать ПКТ в рекомендованный список обследований для дифференциальной диагностики инфекции у пациентов с ФН [75].

ПСП является «быстрым» маркером: он реагирует на стимул быстрее, чем ПКТ, С-РБ и ИЛ-6 [136-138]. Еще одним интересным аспектом данной молекулы является ее высокая специфичность к бактериальным инфекциям. Поскольку его предшественник CD14, экспрессируемый на поверхности макрофагов и моноцитов, усваивается во время бактериального фагоцитоза, маркер достаточно тесно связан с бактериальными инфекциями [136]. ПСП продемонстрировал себя чувствительным индикатором бактериемии, хотя его способность различать септический шок от других состояний была хуже [122]. Согласно литературным данным, ПСП достигал более высоких значений у пациентов с бактериемией, чем у пациентов со стерильными посевами крови [116, 122, 139]. В свою очередь в исследовании Endo было заявлено, что значимых различий между группой пациентов с бактериемией и группой со стерильными посевам не было [140]. Эта разница может быть обусловлена отличиями в сроках начала лихорадки и времени дальнейшей оценки показателя, а также неоднородностью когорт.

В нашем исследовании у 77,8% пациентов из группы инфекционных осложнений не было данных за МДИ. Соответственно у 21,2% пациентов группы была диагностирована бактериемия, в большинстве случаев представленная грамположительными микроорганизмами. Анализ данных проводился в Д+1, Д+3.

Результаты анализа показали, что ни один из исследованных биомаркеров не демонстрируют точности в предсказании развития бактериемии в ранний посттрансплантационный период. При оценке уровня С-РБ в Д+1 и Д+3 значимых различий в динамике маркера между подгруппой пациентов со стерильными посевами и подгруппой с бактериемией выявлено не было. Величина AUC менее 0,6 в Д+1 и Д+3, что соотносится как неудовлетворительный результат и указывает на ограниченную предсказательную ценность.

Аналогичная ситуация наблюдается и в анализе ПКТ. ПКТ в Д+1 был незначимо выше в подгруппе пациентов со стерильными посевами. В дальнейшем показатели стали выравниваться, также не демонстрируя значимых различий. Это свидетельствует о низкой предсказательной способности данного маркера для развития бактериемии.

Медиана ПСП была несколько выше в подгруппе пациентов с бактериемией в Д+1, Д+3, однако значимые различия не наблюдались. Значение AUC в Д+1 составило 0,56, а на третий день снизилось до 0,54. Это указывает на то, что ПСП имеет низкую предсказательную ценность для бактериемии, и его точность едва превышает случайное угадывание.

В исследовании у 6 пациентов (6%) ВДХТ с ауто-ТГСК осложнилось развитием сепсиса и септического шока. С учетом количества пациентов с данным осложнением к полученным результатам необходимо относиться с осторожностью.

ПСП продемонстрировал достаточно неплохие значения на Д+1 и Д+3. Он предсказывает развитие септических осложнений с вероятностью 70 % и более в обе точки. С-РБ в Д+1 также достигает хорошего показателя (75%). Но на Д+3 данный биомаркер предсказывает сепсис или септический шок только в половине случаев. ПКТ показал подобный результат в оба дня исследования.

Таким образом, ни ПСП, ни ПКТ, ни С-РБ не показали себя эффективными предикторами развития бактериемии в исследуемый период, а также сепсиса или септического шока. Возможно, что отсутствие статистически значимых различий связано с малой подгруппой пациентов с МДИ.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали необходимость поиска дополнительных методов диагностики инфекционных осложнений у пациентов после ВДХТ с ауто-ТГСК в раннем посттрансплантационном периоде. Целесообразным представляется одновременное исследование различных биомаркеров воспаления у данной когорты больных. При таком подходе увеличивается вероятность ранней диагностики инфекционных осложнений у пациентов с агранулоцитозом и стертой клинической картиной.

В настоящем исследовании все три маркера продемонстрировали значимые различия при сравнении группы инфекционных осложнений и группы контроля, однако только ПКТ обладал наибольшей специфичностью в отношении развития лихорадки. Особенно это важно для Д+3, то есть тогда, когда мы можем ожидать дебют инфекции.

Высокая специфичность ПКТ может помочь избежать несанкционированного назначения антибактериальной терапии. Результаты исследования динамики ПСП могут также помочь в оценке эффективности АБ терапии и рассмотрении вопроса её прекращения у пациентов с низкими показателями биомаркера в совокупности с другими клиническими данными («стоп-терапия»). В перспективе сочетанное использование ПКТ и ПСП может улучшить раннюю стратификацию риска и персонифицировать терапию инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Таким образом, интеграция этих биомаркеров в клинические способствует повышению качества помощи: более точной диагностике инфекционных осложнений и оптимизации антибактериальной терапии на основе объективных показателей.

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 корректировке лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБ – антибиотики

АЧН – абсолютное число нейтрофилов

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра

ВДХТ с алло-ТГСК – высокодозная химиотерапия с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

ВДХТ с ауто-ТГСК – высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

Г-КСФ – гранулоцитарные колониестимулирующие факторы

ДБККЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома

ДВ – день выписки

ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

ДГ – день госпитализации

ДЛ – дебют лихорадки

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ-10 – интерлейкин-10

ИЛ-6 – интерлейкин-6

КАИК – катетер-ассоциированная инфекция кровотока

КТ – компьютерная томография

ЛЗ – лимфопролиферативные заболевания

ЛХ – лимфома Ходжкина

МВ – макроглобулинемия Вальденстрема

МДИ – микробиологически доказанная инфекция

ММ – множественная миелома

НХЛ – неходжкинские лимфомы

НЯ – нежелательные явления

ОРДС – острый респираторный дистресс–синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОХЧО – очень хороший частичный ответ

ПГСК – периферические гемопоэтические стволовые клетки

ПКТ – прокальцитонин

ПР – полная ремиссия

ПСП – пресепсин

РТПХ – реакция “трансплантат-против-хозяина”

СКФ – скорость клубочковой фильтра

С-РБ – С-реактивный белок

ССВР –синдром системной воспалительной реакции

ТКМ – трансплантация костного мозга

ФН – фебрильная нейтропения

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦВК – центральный венозный катетер

ЦНС – центральная нервная система

ЧР – частичная ремиссия

ASCO – Американское общество клинических онкологов = An American Society of Clinical Oncology

CIBMTR – Center for International Blood and Marrow Transplant Research

CISNE – The Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia

СТСАЕ – общие терминологические критерии нежелательных явлений = Common Terminology Criteria for Adverse Events

EBMT – Европейское общество по трансплантации костного мозга = European Society for Blood and Marrow Transplantation

ECOG-PS – общесоматический статус

ESMO – Европейское общество медицинских онкологов = European Society for Medical Oncology

IDSA – Американское общество по инфекционным заболеваниям = Infectious Diseases Society of America

IMWG – International Myeloma Working Group

MASCC – Multinational Association of Supportive Care in Cancer

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

PJP – Pneumocystis jiroveci pneumonia

RUSSCO – Российское общество клинической онкологии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Спектр и этиология инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами на этапах индукции и консолидации ремиссии / В. А. Охмат, Г. А. Клясова, Е. Н. Паровичникова [и др.]. – DOI 10.18821/0234-5730-2017-62-1-9-15 // Гематология и трансфузиология. – 2017. – Т.62. – №1. – Р. 9–15.
2. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. / R. A. Taplitz, E. B. Kennedy, Bow E. J. [et al.]. – DOI 10.1200/JCO.2017.77.6211. – PMID: 29461916 // J. Clin. Oncol. – 2018 May 10. – Vol.36. – №14. – Р. 1443–1453.
3. Клясова Г. А. Инфекции при гемобластозах и депрессиях кроветворения: клиника, диагностика и лечение : специальность 14.00.29 “Гематология и переливание крови” : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Клясова Галина Александровна : Учреждение Российской академии медицинских наук Гематологический научный центр РАМН. – Москва, 2009. – 291 с. – Место защиты: Учреждение Российской академии медицинских наук Гематологический научный центр РАМН. – Текст: непосредственный.
4. Balletto, E. Bacterial Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients / E. Balletto, M. Mikulska. – DOI 10.4084/MJHID.2015.045. – PMID: 26185610. – PMCID: PMC4500472 // Mediterr. J. Hematol Infect. Dis. – 2015 Jul 1. – Vol.1. – №7. – Р. e2015045.
5. Profiling of bacterial bloodstream infections in hematological and oncological patients based on a comparative survival analysis / S. Weber, A. Magh, M. Hogardt [et al.]. – DOI 10.1007/s00277-021-04541-9. – PMID: 33942127. – PMCID: PMC8116230 // Ann. Hematol. – 2021 Jun. – Vol.100. – №6. – Р. 1593–1602.
6. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of

America / A. G. Freifeld, E. J. Bow, K. A. Sepkowitz [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2011 Feb 15. – Vol.52. – №4. – P. e56–93.

7. Bacterial Bloodstream Infections after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Etiology, Risk Factors and Outcome in a Single-Center Study / J. Gill, A. Busca, N. Cinatti [et al.]. – DOI 10.3390/microorganisms11030742 // Microorganisms. – 2023. – №11. – P. 742.

8. Contribution of specific pathogens to bloodstream infection mortality in neutropenic patients with hematologic malignancies: Results from a multicentric surveillance cohort study / W. V. Kern, J. A. Roth, H. Bertz [et al.] // Hospital Infection Surveillance System for Patients with Hematologic/Oncologic Malignancies Study Group (ONKO-KISS). – DOI 10.1111/tid.13186.– PMID: 31574202 // Transpl. Infect. Dis. – 2019 Dec. – Vol.21. – №6. – P. e13186.

9. Sepsis in patients with haematological versus solid cancer: a retrospective cohort study / R. Bou Chebl, R. Safa, M. Sabra [et al.]. – DOI 10.1136/bmjopen-2020-038349. – PMID: 33593761. – PMCID: PMC7888325 // BMJ Open. – 2021 Feb 16. – Vol.11. – №2. – P. e038349.

10. Understanding and Managing Sepsis in Patients With Cancer in the Era of Antimicrobial Resistance / C. Gudiol, A. Albasanz-Puig, G. Cuervo, J. Carratalà. – DOI 10.3389/fmed.2021.636547. – PMID: 33869250. – PMCID: PMC8044357 // Front Med. (Lausanne). – 2021 Mar 31. – №8. – P. 636547.

11. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation / J. R. Wingard, N. S. Majhail, R. Brazauskas [et al.]. – DOI 10.1200/JCO.2010.33.7212. – PMID: 21464398. – PMCID: PMC3107742 // J. Clin. Oncol. – 2011 Jun 1. – Vol.29. – №16. – P. 2230–2239.

12. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) / B. Böll, E. Schalk, D. Buchheidt [et al.]. – DOI 10.1007/s00277-020-04286-x. – PMID: 32997191. – PMCID: PMC7782365 // Ann. Hematol. – 2021 Jan. – Vol.100. – №1. – P. 239–259.

13. Niehues, T. C-reactive protein and other biomarkers – the sense and non-sense of using inflammation biomarkers for the diagnosis of severe bacterial infection / T. Niehues. – DOI 10.14785/lymphosign-2018-0001 // *LymphoSign Journal*. – 2018. – Vol.5. – №2. – P. 35–47.
14. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians / P. Póvoa, L. Coelho, F. Dal-Pizzol [et al.]. – DOI 10.1007/s00134-022-06956-y. – PMID: 36592205. – PMCID: PMC9807102 // *Intensive Care Med*. – 2023 Feb. – Vol.49. – №2. – P. 142–153.
15. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: – 2017 Update / T. Lehrnbecher, P. Robinson, B. Fisher [et al.]. – DOI 10.1200/JCO.2016.71.7017.– PMID: 28459614 // *J. Clin. Oncol*. – 2017 Jun 20. – Vol.35. – №18. – P. 2082–2094.
16. Use of procalcitonin in clinical oncology: a literature review / A. Sbrana, M. Torchio, G. Comolli [et al.] // *New Microbiol*. – 2016. – Vol.39. – №3. – P. 174–180.
17. Treatment-Related Mortality From Infectious Complications in an Acute Leukemia / J. Torres-Flores, R. Espinoza-Zamora, J. Garcia-Mendez [et al.]. – DOI 10.14740/jh751.– PMID: 33224392. – PMCID: PMC7665858 // *Clinic. J. Hematol*. – 2020 Dec. – Vol.9. – №4. – P. 123–131.
18. Zimmer, A. J. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer / A. J. Zimmer, A. G. Freifeld. – DOI 10.1200/JOP.18.00269. – PMID: 30629902 // *J. Oncol Pract*. – 2019 Jan. – Vol.15. – №1. – P. 19–24.
19. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia / G. P. Bodey, M. Buckley, Y. S. Sathe [et al.] // *Ann. Intern Med*. – 1966. – №64. – P. 328–340.
20. Савченко, В.Г. Программное лечение заболеваний системы крови / В.Г. Савченко, ред. – М. : Практика, 2012. – 829 с.
21. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients

/ J. Klastersky, M. Paesmans, E. B. Rubenstein [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2000. – №18. – P. 3038–3051.

22. Сакаева, Д. Д. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении : Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO / Д. Д. Сакаева, И. А. Курмуков, Р. В. Орлова, М. М. Шабаетва // #3s2. – 2020. – Т.10 – №39. С. 60–62.

23. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines / J. Klastersky, J. de Naurois, K. Rolston [et al.] : ESMO Guidelines Committee. – DOI 10.1093/annonc/mdw325. – PMID: 27664247 // Ann. Oncol. – 2016 Sep. – № 27 (suppl. 5). – P. v111–v118.

24. Infection prevention practices among EBMT hematopoietic cell transplant centers: the EBMT Infectious Disease Working Party survey / M. Yeshurun, U. Rozovski, L. Shargian [et al.]. – DOI 10.1038/s41409-023-01916-6. – PMID: 36653669 // Bone Marrow Transplant. – 2023 Apr. – Vol.58. – №4. – P. 414–423.

25. Bosch, M. Immune reconstitution after hematopoietic cell transplantation / M. Bosch, F. M. Khan, J. Storek // Curr. Opin. Hematol. – 2012. – №19. – P. 324–335.

26. Cho, S. Y. Infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation: current status and future perspectives in Korea / S. Y. Cho, H. J. Lee, D. G. Lee. – DOI 10.3904/kjim.2018.036. – PMID: 29506345. – PMCID: PMC5840605 // Korean J. Intern. Med. – 2018 Mar. – Vol.33. – №2. – P. 256–276.

27. Risk factors for pre- and post-engraftment bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / M. Kikuchi, Y. Akahoshi, H. Nakano [et al.] // Transpl. Infect. Dis. – 2015. – № 17. – P. 56–65.

28. Incidence, Risk Factors, Microbiology and Outcomes of Pre-engraftment Bloodstream Infection After Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Comparison With HLA-identical Sibling Transplantation / C.-H. Yan, Y. Wang, X.-D. Mo [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2018. – № 67. – S162–S173.

29. Инфекции кровотока в разные фазы реконституции у больных после первой трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. / М. И.

Ахмедов, Г. А. Клясова, Е. Н. Паровичникова [и др.]. – DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-121-134 // Онкогематология – 2022. – Т.17. – №1. – Р. 121–134.

30. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования) / Г. А. Клясова, Л. Л. Сперанская, А. В. Миронова [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т.52. – №1. – Р. 11–18.

31. Bloodstream Infections in Patients with Hematologic Diseases: Causative Organisms and Factors Associated with Resistance. *Infect* / H. Choi, H. Ahn, R. Lee [et al.]. – DOI 10.3947/ic.2022.0069. – PMID: 35794719. – PMCID: PMC9259903 // *Chemother.* – 2022 Jun. – Vol.54. – №2. – Р. 340–352.

32. A fresh look at polymicrobial bloodstream infection in cancer patients / C. Royo-Cebrecos, C. Gudiol, C. Ardanuy [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0185768. – PMID: 29065118. – PMCID: PMC5655483 // *PLoS One.* – 2017 Oct 24. – Vol.12. – №10. – Р. e0185768.

33. Decreasing mortality rate in early pneumonia following hematopoietic stem cell transplantation / U. Forslow, J. Mattsson, O. Ringden [et al.] // *Scandinavian journal of infectious diseases.* – 2006. – Vol.38. – № 11–12. – Р. 970–976.

34. Pneumonia in allogenic and autologous bone marrow recipients. A retrospective study / G. Gentile, A. Micozzi, C. Girmenia [et al.]. – DOI 10.1378/chest.104.2.371. – PMID:8339620 // *Chest.* – 1993. – Vol.104. – №2. – Р. 371–375.

35. Kapadia, M. Pulmonary Complications Associated with HSCT. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist / M. Kapadia, T. W. Shapiro. – Cham : Springer, 2017. – 460 p. – DOI 10.1007/978-3-319-63146-2. – ISBN: 978-3-319-63146-2.

36. The incidence, mortality and timing of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia after hematopoietic cell transplantation: a CIBMTR analysis / K. M. Williams, K. W. Ahn, M. Chen [et al.]. – DOI 10.1038/bmt.2015.316. – PMID: 26726945. – PMCID: PMC4823157 // *Bone Marrow Transplant.* – 2016 Apr. – Vol.51. – №4. – Р. 573–580.

37. Influence of type of cancer and hematopoietic stem cell transplantation on clinical presentation of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in cancer patients / H. A.

Torres, R. F. Chemaly, R. Storey [et al.]. – DOI 10.1007/s10096-006-0149-4. – PMID: 16767486 // *Eur. J. Clin. Microbiol Infect. Dis.* – 2006 Jun. – Vol.25. – №6 (25). – P. 382–388.

38. Prevention of infection due to *Pneumocystis* spp. in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients / M. Rodriguez, J. A. Fishman. – DOI 10.1128/CMR.17.4.770-782.2004. – PMID: 15489347. – PMCID: PMC523555 // *Clin. Microbiol Rev.* – 2004 Oct. – Vol.17. – №4. – P. 770–782.

39. Tasaka, S. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected patients in the era of novel immunosuppressive therapies / S. Tasaka, H. Tokuda. – DOI 10.1007/s10156-012-0453-0. – PMID: 22864454 // *J. Infect. Chemother.* – 2012 Dec. – Vol.18. – №6. – P. 793–806.

40. Occurrence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: a 6-year retrospective study / N. De Castro, S. Neuville, C. Sarfati [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2005. – Vol.36. – №10. – P. 879–883.

41. Factors Affecting the Incidence and Severity of Oral Mucositis Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation / M. Valeh, M. Kargar, A. Mansouri [et al.]. – PMID: 30233777. – PMCID: PMC6141433 // *Int. J. Hematol. Oncol. Stem Cell Res.* – 2018 Apr 1. – Vol.12. – №2. – P. 142–152.

42. Саржевский, В. О. Изменения желудочно-кишечного тракта при высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга у пациентов с онкогематологическими заболеваниями / В. О. Саржевский, Е. Г. Смирнова, В. Я. Мельниченко // *Клин. онкогематол.* – 2014. – Т.7. – №3. – P. 343–353.

43. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis / E. B. Rubenstein, D. E. Peterson, M. Schubert [et al.]. Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer: International Society for Oral Oncology // *Cancer* – 2004. – № 100 (9 Suppl.). – P. 2026–2046.

44. Procedure in the prevention and nurturing of inflammatory changes of oral mucositis among patients treated for oncological conditions / M. Kamińska, M.

Juszkiewicz, R. Tymicka [et al.]. – DOI 10.5114/ms.2016.61104 // Medical Studies/Studia Medyczne. – 2016. – Vol.32. – №2. – P. 145–149.

45. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia How I Treat Febrile Neutropenia / D. Averbuch, C. Orasch, C. Cordonnier [et al.]; ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN – DOI 10.3324/haematol.2013.091025. – PMID: 24323983. – PMCID: PMC3856957 // Haematologica. – 2013 Dec. – Vol.98. – №12. – P. 1826–1835. [Erratum in: Haematologica. – 2014 Feb. – Vol.99. – №2. – P. 400].

46. Diagnosis of catheter-related bloodstream infections among pediatric oncology patients lacking a peripheral culture, using differential time to detection / A. H. Gaur, P. M. Flynn, D. J. Heine [et al.] // *Pediatr Infect. Dis J.* – 2005. – № 24. – P. 445–449.

47. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? / A. Lee, S. Mirrett, L. B. Reller [et al.] // *J. Clin. Microbiol* – 2007. – №45. – P. 3546–8.

48. Optimal testing parameters for blood cultures / F. R. Cockerill 3rd, J. W. Wilson, E. A. Vetter [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – № 38. – P. 1724–1730.

49. Clinical utility of blood cultures drawn from indwelling central venous catheters in hospitalized patients with cancer / J. A. DesJardin, M. E. Falagas, R. Ruthazer [et al.]. // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – № 131. – P. 641–647.

50. Weinstein, M. P. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results / M. P. Weinstein // *Clin. Infect. Dis.* – 1996. – № 23. – P. 40–46.

51. Peripheral vs. central blood cultures in patients admitted to a pediatric oncology ward / T. V. Adamkiewicz, A. Lorenzana, J. Doyle [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1999. – №18. – P. 556–558.

52. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. NCCN Guidelines Version 1.2023 / National Comprehensive Cancer Network (NCCN). – URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf (дата обращения:

04.04.2015, 03.07.2018, 05.05.2025). - Режим доступа: для зарегистрир. читателей NCCN. - Текст : электронный.

53. Nucci, M. How I Treat Febrile Neutropenia / M. Nucci. – DOI 10.4084/MJHID.2021.025. – PMID: 33747406. – PMCID: PMC7938921 // *Mediterr J. Hematol. Infect. Dis.* – 2021 Mar 1. – Vol.13. – №1. – P. e2021025.

54. Mikulska, M. Neutropenic Fever / M. Mikulska. – DOI 10.1007/978-3-030-02278-5_35// *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]* / E. Carreras, C. Dufour, M. Mohty [et al.] editors. – 7th edition. – Cham (CH) : Springer; 2019. – Chapter 35. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554002/> (дата обращения: 30.03.2020).

55. Allen, U. The value of skin biopsies in febrile, neutropenic, immunocompromised children / U. Allen, C. R. Smith, C. G. Prober // *Am. J. Dis. Child.* – 1986. – № 140. – P. 459–461.

56. Limited utility of routine chest X-ray in initial evaluation of neutropenic fever in patients with haematological diseases undergoing chemotherapy/ O. Estacio, Z. Loh, A. Baker [et al.]. – DOI 10.1111/imj.13712. – PMID: 29227565// *Intern. Med. J.* – 2018 May. – Vol.48. – №5. – P. 556–560.

57. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework / Biomarkers Definitions Working Group. – DOI 10.1067/mcp.2001.113989. – PMID: 11240971 // *Clin. Pharmacol Ther.* – 2001 Mar. – Vol.69. – №3. – P. 89–95.

58. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I-currently available biomarkers for clinical use in acute infections / A. M. Dupuy, F. Philippart, Y. Péan [et al.] ; Maurice Rapin Institute Biomarkers Group. – DOI 10.1186/2110-5820-3-22. – PMID: 23837559. – PMCID: PMC3708786 // *Ann. Intensive Care.* – 2013 Jul 9. – Vol.3. – №1. – P. 22.

59. Биомаркеры в клинической практике / Л. В. Павлушкина, Е. А. Черневская, И. Б. Дмитриева, Н. В. Белобородова // *Поликлиника.* – 2013. – №3. – С. 10–14.

60. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal / C. Pierrakos, D. Velissaris, M. Bisdorff [et al.]. – DOI 10.1186/s13054-020-02993-5 // Crit. Care. – 2020. – № 24. – P. 287.
61. Tillett, W. S. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus / W. S. Tillett, T. Francis // J. Exp Med. – 1930. – Vol.52. – №4. – P. 561–571.
62. MacLeod, C. M. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood: III. Immunological properties of the c-reactive protein and its differentiation from normal blood proteins / C. M. MacLeod, O. T. Avery // J. Exp Med. – 1941. – Vol.73. – №2. – P. 191–200.
63. Du Clos, T. W. Pentraxins: structure, function, and role in inflammation / T. W. Du Clos. – DOI 10.1155/2013/379040. – PMID: 24167754. – PMCID: PMC3791837 // ISRN Inflamm. – 2013 Sep 14. – №2013. – P. 379040.
64. Meisner, M. Procalcitonin and CRP in septic shock: Inflammatory parameters with different kinetics / M. Meisner, K., Tschaikowsky T. Palmers. – DOI 10.1007/BF01921187 // Intens. Care Med. – 1996. – №22 (S1). – P. s13.
65. Pepys, M. B. C-reactive protein: a critical update / M. B. Pepys, G. M. Hirschfield – DOI 10.1172/JCI18921. . – PMID: 12813013. – PMCID: PMC161431. // J. Clin. Invest. – 2003 Jun. – Vol.111. – №12. – P. 1805–1812. [Erratum in: J. Clin. Invest. – 2003 Jul. – Vol.112. – №2. – P. 299].
66. C-reactive protein in critically ill cancer patients with sepsis: Influence of neutropenia / Pedro Pova, Vicente Souza-Dantas, Marcio Soares, Jorge Salluh // Critical care (London, England). – 2011. – Vol.3. – №15. – P. 1–7.
67. Ho, K. M. , Lipman J. An update on C-reactive protein for intensivists / K. M. Ho, J. Lipman – DOI 10.1177/0310057X0903700217. – PMID: 19400486 // Anaesth. Intensive Care. – 2009 Mar. – Vol.37. – №2. – P. 234–241.
68. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis / L. Simon, F. Gauvin, D. K. Amre [et al.]. – DOI 10.1086/421997. – PMID: 15307030 // Clin. Infect. Dis. – 2004 Jul 15. –

Vol.39. – №2. – P. 206–217. [Erratum in: Clin. Infect. Dis. – 2005 May 1. – Vol.40. – №9. – P. 1386–1388].

69. Accuracy of C-Reactive protein as a bacterial infection marker in critically immunosuppressed patients: A systematic review and meta-analysis / V. M. de Oliveira, R. B. Moraes, A. T. Stein [et al.] // J. Crit Care. – 2017. – №42. – P. 129–137.

70. 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 / C.-W. Wu, J.-Y. Wu, C.-K. Chen [et al.] // Support Care Cancer. – 2015. – Vol.10. – №23. – P. 2863–2872.

71. Elevation of CRP precedes clinical suspicion of bloodstream infections in patients undergoing hematopoietic cell transplantation / R. Ram, M. Yeshurun, L. Farbman [et al.] // J. Infect. – 2013. – Vol.67. – №3. – P. 194–198.

72. Differentiation of presumed sepsis from acute graft-versus-host disease by C-reactive protein and serum total IgE in bone marrow transplant recipients / U. Saarinen, S. Strandjord, P. Warkentin [et al.]. – DOI 10.1097/00007890-198710000-00017 // Transplantation. – 1987. – Vol.44. – №4. – P. 540–546.

73. C-reactive Protein Monitoring Can Predict Neutropenic Fever during Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma / V. Kollu, S. L. Mott, R. Khan [et al.]. – DOI 10.1182/blood.V130.Suppl_1.5529.5529 // Blood. – 2017. – №130 (Suppl. 1). – P. 5529.

74. Early detection of infectious complications during induction therapy for acute leukemia with serial C-reactive protein biomarker assessment / S. Shimony, U. Rozovski, N. Sudry [et al.]. – DOI 10.1080/10428194.2020.1779253. – PMID: 32578463 // Leuk Lymphoma. – 2020 Nov. – Vol.61. – №11. – P. 2708–2713.

75. Comparison of the Power of Procalcitonin and C-Reactive Protein to Differentiate between Different Etiologies of Febrile Neutropenia in Patients with Prolonged Profound Neutropenia / A. Verlinden, V. De Vroey, E. Roelant [et al.]. – DOI 10.1182/blood.V130.Suppl_1.3221.3221 // Blood. – 2017. – №130 (Suppl. 1). – P. 3221.

76. Procalcitonin and proinflammatory cytokine clearance during continuous venovenous haemofiltration in septic patients / A. A. Dahaba, G. A. Elawady, P. H., Rehak, W. F. List. – DOI 10.1177/0310057X0203000302. – PMID: 12075632 // *Anaesth Intensive Care*. – 2002 Jun. – Vol.30. – №3. – P. 269–274.

77. Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery / J. Amour, A. Birenbaum, O. Langeron [et al.]. – DOI 10.1097/CCM.0b013e3181692966. – PMID: 18379240 // *Crit. Care Med*. – 2008 Apr. – Vol.36. – №4. – P. 1147–1154.

78. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue / P. Linscheid, D. Seboek, E. S. Nylen [et al.]. – DOI 10.1210/en.2003-0854. – PMID: 12960010 // *Endocrinology*. – 2003 Dec. – Vol.144. – №12. – P. 5578–5584.

79. Jin, M. Procalcitonin: Uses in the clinical laboratory for the diagnosis of sepsis / M. Jin., A. I. Khan // *Labmedicine*. – 2010. – № 41. – P. 173–177.

80. Dahaba, A. A. Procalcitonin's role in the sepsis cascade. Is procalcitonin a sepsis marker or mediator? / A. A. Dahaba, H. Metzler. – PMID: 18987569. // *Minerva Anesthesiol*. – 2009 Jul–Aug. – Vol.75. – №7–8. – P. 447–452.

81. Reinhart, K. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection / K. Reinhart, W. Karzai, M. Meisner. – DOI 10.1007/s001340000624. – PMID: 11089742. – PMCID: PMC7095266 // *Intensive Care Med*. – 2000 Sep. – Vol.26. – №9. – P. 1193–1200.

82. Südhoff, T. Serum and plasma parameters in clinical evaluation of neutropenic fever / T. Südhoff, A. Giagounidis, M. Karthaus. – DOI 10.1159/000059308. – PMID: 10874450 // *Antibiot Chemother (1971)*. – 2000. – №50. – P. 10–19.

83. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection / M. Assicot, D. Gendrel, H. Carsin [et al.]. – DOI 10.1016/0140-6736(93)90277-n. – PMID: 8094770. – PMCID: PMC7141580 // *Lancet*. – 1993 Feb 27. – Vol.8844. – №341. – P. 515–518.

84. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis / L. Simon, F. Gauvin, D. K. Amre [et al.]. – DOI 10.1086/421997. – PMID: 15307030 // Clin. Infect. Dis. – 2004 Jul 15. – Vol.39. – №2. – P. 206–217. [Erratum in: Clin. Infect. Dis. – 2005 May 1. – Vol.40. – №9. – P. 1386–1388].

85. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults / K. S. Massaro, S. F. Costa, C. Leone, D. A. Chamone. – DOI 10.1186/1471-2334-7-137. – PMID: 18034890. – PMCID: PMC2217552 // BMC Infect. Dis. – 2007 Nov 22. – №7. – P. 137.

86. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study / H. Giamarellou, E. J. Giamarellos-Bourboulis, P. Repoussis [et al.]. – DOI 10.1111/j.1469-0691.2004.00883.x. – PMID: 15214875 // Clin. Microbiol Infect. – 2004 Jul. – Vol.10. – №7. – P. 628–633.

87. Elevated procalcitonin predicts Gram-negative sepsis in haematological patients with febrile neutropenia / I. Koivula, S. Hämäläinen, E. Jantunen [et al.]. – DOI 10.3109/00365548.2011.554855. – PMID: 21299364 // Scand J. Infect. Dis. – 2011 Jul. – Vol.43. – №6–7. – P. 471–478.

88. Adding Procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia / S. Ahn, Y. S. Lee, K. S. Lim, J. L. Lee // Support Care Cancer. – 2013. – №21. – P. 2303–2308.

89. Procalcitonin as a Predictive Tool for Death and ICU Admission among Febrile Neutropenic Patients Visiting the Emergency Department / C. J. Coyne, E. M. Castillo, R. A. Shatsky, T. C. Chan. – DOI 10.3390/medicina58080985. – PMID: 35893100. – PMCID: PMC9329824 // Medicina (Kaunas). – 2022 Jul 23. – Vol.58. – №8. – P. 985.

90. CG151 neutropenic sepsis: prevention and management in people with cancer: full guideline / National Institute for Health and Care Excellence (NICE). – 2012. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg151> (дата обращения: 30.03.2020).

91. Morgan, J. E. PAnTher Cub: procalcitonin-guided antibiotic therapy for febrile neutropenia in children and young people with cancer – a single-arm pilot study /

J. E. Morgan, B. Phillips. – DOI 10.1136/bmjpo-2021-001339. – PMID: 36053620. – PMCID: PMC8928328 // *BMJ Paediatr Open*. – 2022 Mar. – Vol.6. – №1. – P. e001339.

92. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations / S. Schuttrumpf, L. Binder, T. Hagemann [et al.]. – DOI 10.1086/505394. – PMID: 16838236 // *Clin. Infect. Dis*. – 2006 Aug 15. – Vol.43. – №4. – P. 468–473.

93. Procalcitonin and quantitative C-reactive protein role in the early diagnosis of sepsis in patients with febrile neutropenia / M. Meidani, F. Khorvash, H. Abolghasemi, B. Jamali. – DOI 10.4103/2278-330X.119913. – PMID: 24455636. – PMCID: PMC3889039 // *South Asian J. Cancer*. – 2013 Oct. – Vol.4. – №2. – P. 216–219.

94. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia / A. Jimeno, A. García-Velasco, O. del Val [et al.]. – DOI 10.1002/cncr.20275. – PMID: 15160353 // *Cancer*. – 2004 Jun 1. – Vol.100. – №11. – P. 2462–2469.

95. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in patients with solid tumors / L. V. Diness, M. V. Maraldo, C. E. Mortensen [et al.] // *Dan. Med. J*. – 2014. – Vol.61. – №12. – P. A4984.

96. Procalcitonin as a predictive marker of infections in chemoinduced neutropenia / L. Carnino, S. Betteto, M. Loiacono [et al.]. – DOI 10.1007/s00432-009-0699-9 // *J. Cancer Res Clin. Oncol*. – 2010. – Vol.136. – №4. – P. 611–615.

97. Clinical utility of procalcitonin in bacterial infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation / A. Bansal, P. Jeyaraman, S. K. Gupta [et al.]. – PMID: 33489442. – PMCID: PMC7811896 // *Am. J. Blood Res*. – 2020 Dec 15. – Vol.10. – №6. – P. 339–344.

98. The role of procalcitonin in identifying high-risk cancer patients with febrile neutropenia: A useful alternative to the multinational association for supportive care in cancer score / P. Chaftari, A. M. Chaftari, R. Hachem [et al.]. – DOI

10.1002/cam4.4355. – PMID: 34725958. – PMCID: PMC8633259 // *Cancer Med.* – 2021 Dec. – Vol.23. – №10. – P. 8475–8482.

99. Serum procalcitonin as an independent diagnostic marker of bacteremia in febrile patients with hematologic malignancies / M., Yang S. J. Choi, J. Lee [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0225765. – PMID: 31821331. – PMCID: PMC6903763 // *PLoS One.* – 2019 Dec 10. – Vol.14. – №12. – P. e0225765.

100. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology / J. M. Miller, M. J. Binnicker, S. Campbell [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciy381. – PMID: 29955859. – PMCID: PMC7108105 // *Clin. Infect. Dis.* – 2018 Aug 31. – Vol.34. – №6. – P. e1–e94.

101. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin Compared to C-Reactive Protein and Interleukin 6 in Recognizing Gram-Negative Bloodstream Infection: A Meta-Analytic Study / L. Lai, Y. Lai, H. Wang [et al.]. – DOI 10.1155/2020/4873074. – PMID: 32076461. – PMCID: PMC7008263 // *Dis. Markers.* – 2020 Jan 23. – №2020. – P. 4873074.

102. Association of Procalcitonin with the Patient's Infection Characteristics and Prognosis after Hematopoietic Stem Cell Transplantation / S. S. Li, J. X. Gu, X. W. Li [et al.]. – DOI 10.1155/2022/9157396. – PMID: 36148158. – PMCID: PMC9489411 // *Dis. Markers.* – 2022 Sep 13. – №2022. – P. 9157396.

103. Soluble CD14 as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Hematological Patients with Febrile Neutropenia / S. Korpelainen, C. Intke, S. Hämäläinen [et al.]. – DOI 10.1155/2017/9805609. – PMID: 28845081. – PMCID: PMC5563432 // *Dis. Markers.* – 2017. – №2017. – P. 9805609.

104. The role of presepsin in pediatric patients with oncological and hematological diseases experiencing febrile neutropenia / S. Cerasi, D. Leardini, N. Lisanti [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-023-33094-2 // *Sci. Rep.* – 2023. – № 13. – P. 6464.

105. Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis / D. Velissaris, N. Zareifopoulos, V. Karamouzos [et al.]. – DOI 10.7759/cureus.15019. –

PMID: 34150378. – PMCID: PMC8202808 // *Cureus*. – 2021 May 13. – Vol.13. – №5. – P. e15019.

106. Memar, M. Y. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections / M. Y. Memar, H. B. Baghi. – DOI 10.1016/j.biopha.2018.12.124. – PMID: 30611989 // *Biomed. Pharmacother.* – 2019 Mar. – № 111. – P. 649–656.

107. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis / C. Chenevier-Gobeaux, D. Borderie, Weiss N. [et al.]. – DOI 10.1016/j.cca.2015.06.026. – PMID: 26164388 // *Clin. Chim Acta.* – 2015 Oct 23. – №450. – P. 97–103.

108. Early elevation of plasma soluble CD14 subtype, a novel biomarker for sepsis, in a rabbit cecal ligation and puncture model / M. Nakamura, T. Takeuchi, K. Naito [et al.]. – DOI 10.1186/cc6415. – PMCID: PMC4088565 // *Crit. Care.* – 2008. – №12 (Suppl.2). – P. 194.

109. 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 / T. Shozushima, G. Takahashi, N. Matsumoto [et al.]. – DOI 10.1007/s10156-011-0254-x. – PMID: 21560033 // *J. Infect. Chemother.* – 2011 Dec. – Vol.17. – №6. – P. 764–769.

110. Clinical impact of kidney function on presepsin levels / T. Nagata, Y. Yasuda, M. Ando [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0129159. – PMID: 26030716. – PMCID: PMC4451771 // *PLoS One.* – 2015 Jun 1. – Vol.10. – №6. – P. e0129159.

111. Clinical evaluation of presepsin considering renal function / M. Miyoshi, Y. Inoue, M. Nishioka [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0215791. – PMID: 31490935. – PMCID: PMC6730850 // *PLoS One.* – 2019 Sep 6. – Vol.14. – №9. – P. e0215791.

112. Chen, M. Utility of sTREM-1 and Presepsin (sCD14-ST) as Diagnostic and Prognostic Markers of Sepsis / M. Chen, Y. Zhu. – DOI 10.7754/Clin.Lab.2019.190508. – PMID: 32255294 // *Clin. Lab.* – 2020 Apr 1. – Vol.66. – №4.

113. The role of presepsin in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease acute exacerbation with pneumonia / A. Halici, İ. Hür, K. Abatay [et al.]. – DOI

10.2217/bmm-2019-0183. – PMID: 31701761 // *Biomark Med.* – 2020 Jan. – Vol.14. – №1. – P. 31–41.

114. The utility of presepsin in diagnosis and risk stratification for the emergency patients with sepsis / B. Lu, Y. Zhang, C. Li [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajem.2017.12.038. – PMID: 29276032 // *Am. J. Emerg Med.* – 2018 Aug. – Vol.36. – №8. – P. 1341–1345.

115. Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of presepsin / Y Arai, K Mizugishi, K Nonomura [et al.]. – DOI 10.1016/j.jiac.2015.04.011. – PMID: 26026662 // *J. Infect. Chemother.* – 2015 Aug. – Vol.8. – №21. – P. 564–569.

116. Presepsin (scd14) as a marker of serious bacterial infections in chemotherapy induced severe neutropenia / E. Olad, I. Sedighi, A. Mehrvar [et al.]. – PMID: 26019777. – PMCID: PMC4442833 // *Iran J. Pediatr.* – 2014 Dec. – Vol.24. – №6. – P. 715–722.

117. Usefulness of presepsin for early detection of infections in patients with hematologic disorders / K. Ebisawa, J. Koya, K. Nakazaki [et al.]. – DOI 10.1016/j.cca.2018.08.032 // *Clin. Chim Acta.* – 2018. – № 486. – P. 374–380.

118. Диагностическое и прогностическое значение пресепсина при септическом шоке у онкогематологических больных в состоянии агранулоцитоза / П. М. Макарова, Г. М. Галстян, А. В. Кречетова [и др.] // *Материалы МНОАР: Тезисы докладов.* – 2014. Текст : непосредственный.

119. Moustafa, R. The role of procalcitonin and presepsin in the septic febrile neutropenia in acute leukemia patients / R. Moustafa, T. Albouni, G. Aziz. – DOI 10.1371/journal.pone.0253842. – PMID: 34324506. – PMCID: PMC8321513 // *PLoS One.* – 2021 Jul 29. – Vol.16. – №7. – P. e0253842.

120. Diagnostic value of sepsis biomarkers in hematopoietic stem cell transplant recipients in a condition of high prevalence of gram-negative pathogens / I. Stoma, I. Karpov, A. Uss [et al.]. – DOI 10.1016/j.hemonc.2016.09.002. – PMID: 27793578 // *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* – 2017 Mar. – Vol.10. – №1. – P. 15–21.

121. Combination of sepsis biomarkers may indicate an invasive fungal infection in haematological patients / I. Stoma, I. Karpov, A. Uss [et al.]. – DOI 10.1080/1354750X.2019.1600023. – PMID: 30907674 // Biomarkers. – 2019 Jun. – Vol.24. – №4. – P. 401–406.

122. Diagnostic value of levels of presepsin (soluble CD14-subtype) in febrile neutropenia in patients with hematological disorders / H. Koh, M. Aimoto, T. Katayama [et al.]. – DOI 10.1016/j.jiac.2016.04.002 // J. Infect. Chemother. – 2016. – Vol.22. – №7. – P. 466–471.

123. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / S. H. Swerdlow, E. Campo, S. A. Pileri [et al.]. – DOI 10.1182/blood-2016-01-643569. – PMID: 26980727. – PMCID: PMC4874220 // Blood. – 2016 May 19. – Vol.127. – №20. – P. 2375–2390.

124. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma / S. V. Rajkumar, M. A. Dimopoulos, A. Palumbo [et al.]. – DOI 10.1016/S1470-2045(14)70442-5. – PMID: 25439696 // Lancet Oncol. – 2014 Nov. – Vol.15. – №12. – P. e538–548.

125. Руднов, В. А. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги / В. А. Руднов, В. В. Кулабухов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т.13. – №4. – С. 4–11.

126. Barber, N. Management and prophylaxis of infections after BMT/SCT / N. Barber, A. Freifeld. – DOI 10.1017/CBO9781139519205.027 // Munker, R. The BMT Data Book: Including Cellular Therapy / R. Munker, G. Hildebrandt, H. Lazarus, K. Atkinson (Eds.). – Cambridge: Cambridge University Press. – 2013. – P. 330–347.

127. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. – Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). – URL: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (дата обращения: 14.12.2018). – Текст : электронный.

128. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro / M.

Oberhoffer, I. Stonans, S. Russwurm [et al.]. *J Lab Clin Med.* – 1999 Jul. – Vol.1. – №134. – P. 49-55.

129. Саржевский, В. О. 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. – DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-113-119 // *Клиническая онкогематология.* – 2017. – Т.10. – №1. – С. 113–119.

130. 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.

131. The clinical role of procalcitonin in hematopoietic SCT / J. Koya, Y. Nanny, M. Ichikawa, M. Kurokawa // *Bone Marrow Transplant.* – 2012 Oct. – Vol.10. – №47. – P. 1326-31.

132. 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.]. – DOI 10.34883/PI.2025.11.3.003 // *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа.* – 2025. – Т.11. – №3. – С. 289-301. – URL: https://recipe-russia.ru/wp-content/uploads/2025/09/289-301_gemtrans_3-2025_v-11.pdf (дата обращения: 01.11.2025).

133. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток при множественной миеломе в условиях реальной клинической практики: 12-летний опыт Пироговского центра // Н. Е. Мочкин, В. О. Саржевский, Ю. Н. Дубинина [и др.]. – DOI 10.26442/18151434.2020.2.200179 // *Современная Онкология.* – 2020. – Т.2. – №22. С. 126–132.

134. Presepsin as Early Marker of Sepsis in Emergency Department: A Narrative Review / A. Piccioni, MC Santoro, T de Cunzio [et al.]. – DOI 10.3390/medicina57080770. – PMID: 34440976. – PMCID: PMC8398764 // *Medicina* (Kaunas). – 2021 Jul. – Vol.8. – №57. – P. 770.

135. Presepsin Guidance Reduces the Duration of Antibiotic Treatment in Patients with Sepsis: A Multicenter, Prospective Cohort Trial / Hongli Xiao, Guoxing Wang, Yan Wang [et al.]. – URL: <https://www.researchsquare.com/article/rs-432564/v1> (дата обращения: 01.03.2022). – Текст : электронный.

136. Plasma presepsin level is an early diagnostic marker of severe febrile neutropenia in hematologic malignancy patients / Y. Koizumi, K Shimizu, M Shigeta [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2017 Jan 5. – Vol.1. – №17. P. 27.

137. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis / Y Yaegashi, K Shirakawa, N Sato [et al.] // *J Infect Chemother.* – 2005. – Vol. 11. №5. – P. 234–242.

138. Presepsin (sCD14-ST) secretion and kinetics by peripheral blood mononuclear cells and monocytic THP-1 cell line / C Chenevier-Gobeaux, V Bardet, H Poupet [et al.] // *Ann Biol Clin (Paris)* – 2016. – Vol. 74. – №1. – P. 93–7.

139. Baraka A. Presepsin as a diagnostic marker of bacterial infections in febrile neutropenic pediatric patients with hematological malignancies / A Baraka, M Zakaria // *Int J Hematol.* – 2018. Vol. 108. – №2. – P.184-191.

140. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: a multicenter prospective study / S Endo, Y Suzuki, G Takahashi [et al.] // *J Infect Chemother.* – 2014. – Vol. 20. – №1. – P. 30–34.