



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.11.3.003>



Дубинина Ю.Н.¹✉, Саржевский В.О.², Мельниченко В.Я.², Мочкин Н.Е.²,
Самойлова А.А.², Богатырев В.С.², Федоренко Д.А.², Смирнова Е.Г.², Банникова А.Е.²

¹ Клиника «К+31 Запад», Москва, Россия

² Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Биомаркеры воспаления как предикторы инфекционных осложнений у пациентов с лимфомами после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Дубинина Ю.Н. – концептуализация, методология, исследование, курирование и контроль данных, анализ данных, программное обеспечение, визуализация, написание оригинального черновика; Саржевский В.О. – концептуализация, методология, исследование, анализ данных, программное обеспечение, редактирование оригинального черновика; Мельниченко В.Я. – исследование, рецензирование и редактирование; Мочкин Н.Е. – исследование, рецензирование и редактирование; Самойлова А.А., Богатырев В.С., Федоренко Д.А., Смирнова Е.Г., Банникова А.Е. – участие в исследовании.

Подана: 02.07.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: medicinemsc@gmail.com

Резюме

Введение. Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) у пациентов со злокачественными лимфомами (ЗЛ) является современным эффективным методом лечения, направленным на достижение длительной ремиссии заболевания. При этом вероятность развития инфекционных осложнений (ИО) достигает 90%. Ранняя диагностика ИО после трансплантации позволяет избежать тяжелых осложнений и улучшить прогноз в этой группе пациентов. Оценка биомаркеров воспаления является перспективным подходом для ранней диагностики ИО после трансплантации, но в настоящее время отсутствуют четкие данные о том, какие из существующих биомаркеров обладают наибольшей чувствительностью и специфичностью для раннего прогноза ИО.

Цель. Определение возможности применения биомаркеров воспаления (С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина) в качестве ранних предикторов развития ИО у пациентов со ЗЛ после ВДХТ с ауто-ТГСК.

Материалы и методы. 96 пациентов со ЗЛ получили ВДХТ с ауто-ТГСК в рамках исследования. В зависимости от развития ИО пациенты были разделены на 2 группы: группа пациентов с ИО и группа без ИО (контроль). Проводился анализ динамики С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) и пресепсина (ПСП) в Д+1 и Д+3 после инфузии стволовых клеток.

Результаты. Группу с ИО составили 74 (77%) пациента, группу контроля – 22 пациента (23%). Кондиционирование проводилось по протоколам CBV, BEAM, BeEAC (NCT03315520). Медиана развития лихорадки – 5 дней (1–10). ПКТ проявил себя как наиболее ранний предиктор ИО после трансплантации. ПКТ уже на Д+1 после инфузии ГСК был значимо выше в группе пациентов с ИО по сравнению с группой контроля (медианы показателя: 0,11 нг/мл против 0,08 нг/мл соответственно, $p=0,014$).

Рост ПКТ на Д+1 в 2 раза увеличивал риск развития лихорадки в 2,57 раза, при этом достижение порогового значения маркера 0,08 нг/мл повышало риски развития инфекционных осложнений практически в 5 раз. Чувствительность и специфичность ПКТ на Д+1 составили 80% и 55% соответственно. Несмотря на то что на Д+1 СРБ не продемонстрировал значимых различий между группами (медианы: 3,1 мг/мл в группе с ИО против 2 мг/мл в группе контроля, $p=0,13$), при пороговом значении маркера 4 мг/л на Д+1 он обладал достаточно высокой специфичностью – 91% (при чувствительности 46%). Полученные данные по динамике уровня ПСП на Д+1 не выявили значимых отличий между исследуемыми группами. Чувствительность и специфичность ПСП на Д+1 были 55% и 59% соответственно. Исследование уровней ПКТ, СРБ и ПСП на Д+3 увеличивало прогностическую значимость ПКТ и СРБ. Медианы ПКТ в группе ИО и группе контроля составили 0,13 нг/мл и 0,09 нг/мл соответственно ($p=0,006$), а медианы СРБ – 12,6 мг/мл и 2,4 мг/мл соответственно ($p=0,0001$). На Д+3 при пороговом значении ПКТ 0,11 нг/мл специфичность биомаркера достигала 80% (95% ДИ 0,56–0,94), чувствительность – 64% (95% ДИ 0,51–0,76). Специфичность СРБ на Д+3 при пороговом значении биомаркера 7,8 мг/л достигала 85% (95% ДИ 0,62–0,97), чувствительность – 69% (95% ДИ 0,56–0,80). ПСП на Д+3 демонстрировал худшие показатели. Не было получено статистически достоверной разницы по уровню маркера между группами (медианы: 232 пг/мл против 197,5 пг/мл, $p=0,12$), хотя при достижении концентрации биомаркера выше 229,5 пг/мл в Д+3 значимо увеличивались шансы развития ИО. При этом чувствительность и специфичность ПСП на Д+3 были 52% и 75% соответственно.

Заключение. Полученные в исследовании данные позволяют рассматривать ПКТ как наиболее ранний прогностический маркер ИО у пациентов со ЗЛ после ВДХТ с ауто-ТГСК. Сочетанное серийное измерение ПКТ и СРБ на Д+1 и Д+3 может быть рекомендовано для более точного раннего прогнозирования ИО. Роль ПСП у пациентов с лимфомами после ВДХТ с ауто-ТГСК остается до конца неясной и требует дальнейшего анализа.

Ключевые слова: высокодозная химиотерапия, трансплантация аутологичных кроветворных стволовых клеток, лимфома, биомаркеры воспаления, прокальцитонин, пресепсин, С-реактивный белок



Dubinina Yu.¹✉, Sarzhevskiy V.², Melnichenko V.², Mochkin N.², Samoylova A.²,
Bogatyrev V.², Fedorenko D.², Smirnova E.², Bannikova A.²

¹ "K+31 West", Moscow, Russia

² Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow, Russia

Inflammatory Biomarkers as Infectious Complications Predictors in Lymphoma Patients after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contributions: Dubinina Yu. – conceptualization, methodology, investigation, data curation and control, data analysis, software, visualization, original draft; Sarzhevskiy V. – conceptualization, methodology, investigation, data analysis, software, original draft editing; Melnichenko V. – research, review, editing; Mochkin N. – research, review, editing; Samoylova A., Bogatyrev V., Fedorenko D., Smirnova E., Bannikova A. – participation in the study.

Submitted: 02.07.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: medicinemsc@gmail.com

Abstract

Introduction. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HDCT/ASCT) in patients with malignant lymphomas is aimed at achieving long-term remission, but with a high probability (~90%) it can be complicated by the infectious complications (IC) development. Early diagnosis of IC after transplantation allows avoiding severe complications and improving the prognosis in this group of patients. Evaluation of inflammatory biomarkers is a promising approach for the early diagnosis of IC after transplantation, but there are no clear data on which of the existing biomarkers have the highest sensitivity and specificity for the early prognosis of IC.

Purpose. To determine the possibility of inflammatory biomarkers (C-reactive protein, procalcitonin and presepsin) as early predictors of IC in lymphoma patients after HDCT/auto-HSCT.

Materials and methods. 96 lymphoma patients received HDCT/auto-HSCT. Depending on the development of IC, patients were divided into 2 groups: a group of patients with IC and a group without IC (control group). The dynamics of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and presepsin (PSP) were analyzed on D+1 and D+3 after stem cell infusion.

Results. 74 patients (77%) were included in the group with IC, 22 (23%) – in the control group. Conditioning regimens were CBV, BEAM, BeEAC protocols (NCT03315520). The median fever development was 5 days (1–10). PCT was the earliest predictor of IC after transplantation. PCT was significantly higher on D+1 after infusion in the group of patients with IC compared to the control group (median values: 0.11 ng/ml vs 0.08 ng/ml, respectively, $p=0.014$). A 2-fold increase in PCT level on D+1 increased the risk of fever development by 2.57 times, while reaching the marker threshold value of 0.08 ng/ml increased the risks of infectious complications fivefold. The sensitivity and specificity of PCT on D+1 were 80% and 55%, respectively. Despite the fact that on D+1 CRP did not demonstrate significant differences between two groups (medians: 3.1 mg/ml in the group with IC vs 2 mg/ml in the control group, $p=0.13$), at the marker threshold value of 4 mg/l on D+1 it had a high specificity – 91% (with a sensitivity of 46%). The obtained data

on the dynamics of the PSP level on D+1 did not reveal significant differences between the groups. The sensitivity and specificity of PSP on D+1 were 55% and 59%, respectively. The study of PCT, CRP and PSP levels on D+3 increased the prognostic significance of PCT and CRP. The medians of PCT in the group with IC and the control group were 0.13 ng/ml and 0.09 ng/ml, respectively ($p=0.006$), and the medians of CRP were 12.6 mg/ml and 2.4 mg/ml, respectively ($p=0.0001$). On D+3, with a PCT cutoff value of 0.11 ng/ml, the specificity was 80% (95% CI 0.56–0.94), the sensitivity was 64% (95% CI 0.51–0.76). The specificity of CRP on D+3 with a biomarker cutoff value of 7.8 mg/l reached 85% (95% CI 0.62–0.97), the sensitivity was 69% (95% CI 0.56–0.80). PSP on D+3 demonstrated the worst indicators. No statistically significant difference in the marker level was obtained between the groups (medians: 232 pg/ml vs 197.5 pg/ml, $p=0.12$), although when the biomarker level reached above 229.5 pg/ml on D+3, the chances of developing IC significantly increased. At the same time, the sensitivity and specificity of PSP on D+3 were 52% and 75%, respectively.

Conclusion. PCT is considered to be the earliest prognostic biomarker of IC in lymphoma patients after HDCT/auto-HSCT. Combined serial measurement of PCT and CRP on D+1 and D+3 can be recommended for more accurate early prediction of IC. The role of PSP in patients with lymphomas after HDCT/auto-HSCT remains unclear and requires further analysis.

Keywords: high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, lymphoma, inflammatory biomarkers, procalcitonin, presepsin, C-reactive protein

■ ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные лимфомы (ЗЛ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, одним из методов лечения которых является высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с ауто-ТГСК). Данная терапевтическая стратегия существенно повышает шансы пациентов на длительную ремиссию, однако сопряжена с высоким риском осложнений, в первую очередь инфекционных. ВДХТ приводит к нейтропении тяжелой степени, а наличие дополнительных факторов риска повышает вероятность развития инфекционных осложнений (ИО) до 90% случаев [1, 2].

Бактериемия с развитием сепсиса становится одной из основных причин смертности пациентов после ТГСК и требует своевременной диагностики и адекватной антибактериальной терапии [3]. В зависимости от схемы кондиционирования для проведения трансплантации и продолжительности нейтропении частота бактериемии варьирует в диапазоне 20–40% у реципиентов как аллогенных, так и аутологичных ГСК [4, 5].

Большое число исследований указывает на неблагоприятное влияние антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, поскольку именно эта группа пациентов особенно восприимчива к инфекциям из-за синергического эффекта заболевания и иммуносупрессии, вызываемой лечением [6]. У пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями сепсис встречается в 15 раз чаще, чем у пациентов с солидными опухолями, из-за миелосупрессии, вызванной химиотерапией, и гуморального иммунодефицита, что, в свою очередь, увеличивает затраты на лечение почти в 2 раза в сравнении с пациентами без сепсиса или других ИО [7].



Биомаркеры воспаления, такие как С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ), могут применяться для выявления и прогнозирования фебрильной нейтропении (ФН) у пациентов после ТГСК [8].

Традиционно С-реактивный белок является одним из неспецифичных маркеров воспаления, который используется в диагностике инфекции в группе онкогематологических пациентов с нейтропенией [9–14]. Предполагается, что СРБ может влиять на принятие решений, связанных с диагностикой и возможным началом лечения [15]. Также существует предположение, что высокие уровни СРБ связаны с сепсисом и микробиологически подтвержденными инфекциями у пациентов с ФН [16, 17]. Однако ряд других исследований доказывает, что СРБ не специфичен и, следовательно, является плохим диагностическим маркером инфекции у пациентов с ФН: высокие уровни маркера могут быть связаны как с инфекцией, так и с синдромом приживления трансплантата (engraftment syndrome) [11, 18], а чувствительность метода при высоких пороговых уровнях маркера (165 мг/л) составляет лишь 40% [10].

Для прогнозирования бактериемии у пациентов с ФН ПКТ демонстрирует показатели теста с более высокой точностью, чем СРБ [18]. В ретроспективном когортном исследовании было доказано, что положительный ПКТ у пациентов с нейтропенией является предиктором ИО, перевода в отделение интенсивной терапии, смерти [19]. Бактериемия характеризовалась более высокими уровнями ПКТ и СРБ в сравнении с другими инфекционными событиями вне зависимости от уровня нейтрофилов, однако анализ группы пациентов в агранулоцитозе показал, что только ПКТ способен «отличать» бактериемию от других причин ФН [19].

ПКТ также может рассматриваться в рамках биомаркер-адаптированного подхода по раннему прекращению эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) [20]. Однако исследования, использующие ПКТ для прекращения АБТ у пациентов с персистирующей лихорадкой из-за потенциальной другой причины (например, злокачественное новообразование, синдром приживления трансплантата), отсутствуют.

Последние годы внимание клиницистов и исследователей привлекает пресепсин (ПСП). Этот биомаркер может рассматриваться как потенциальный инструмент в ранней диагностике бактериемии у пациентов с лимфомами в условиях ФН, хотя спорным вопросом остается возможность быстрого реагирования ПСП на инфекцию в условиях агранулоцитоза [21, 22]. Моноциты и макрофаги, которые экспрессируют ПСП, активируются в состоянии цитокинового шторма или в фазе восстановления после миелоаблативного лечения. У пациентов с нейтропенией гранулоциты и моноциты отсутствуют вовсе. Поскольку меньшее количество моноцитов снижает вероятность фагоцитирования любых патогенов, это может привести к подавлению высвобождения ПСП, и, следовательно, у пациентов с нейтропенией, у которых была инфекция, могут быть такие же уровни ПСП, как и у неинфицированных пациентов [11].

Однако опубликованные исследования показали, что концентрация ПСП выше у пациентов с микробиологически подтвержденными инфекциями по сравнению с пациентами с ФН и стерильными посевами крови. ПСП продемонстрировал, что может применяться в ранней диагностике ИО, достигая высоких значений чувствительности (71,4–75%) и специфичности (86,7–100%), особенно у пациентов с грам-отрицательной флорой в посевах крови [10, 23]. ПСП снижается при успешном лечении, что может сделать его полезным инструментом для оценки ответа на терапию

и возможной деэскалации АБТ. Дополнительно ПСП может быть полезным маркером в прогнозировании неблагоприятных исходов у пациентов с ФН. В частности, повышение его уровня через 48 часов после начала лихорадки коррелировало с развитием септического шока [24].

Таким образом, возникает особый интерес к биомаркер-адаптированному подходу. Однако ни один из представленных или описанных в литературе биомаркеров в настоящее время не может быть включен в стандарты обследования пациентов после ВДХТ с ауто-ТГСК. Серийный мониторинг нескольких биомаркеров может способствовать более точной и своевременной диагностике ИО, оценке эффективности АБТ и оптимизации стратегии лечения. Необходимы дополнительные исследования для определения оптимальных пороговых значений и алгоритмов применения биомаркеров воспаления в данной популяции пациентов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение возможности применения биомаркеров воспаления (С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина) в качестве предикторов развития инфекционных осложнений у пациентов со злокачественными лимфомами после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С апреля 2015 г. по ноябрь 2016 г. 96 пациентов со злокачественными лимфомами были включены в одноцентровое проспективное наблюдательное исследование в ФГБУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Основными критериями включения в исследование являлись наличие лимфопролиферативного заболевания и необходимость проведения ауто-ТГСК.

46 пациентов в исследовании были мужчины, 50 – женщины. Медиана возраста пациентов составила 35 лет (18–65). Среди включенных лиц преобладали пациенты с лимфомой Ходжкина (61 пациент). У 35 пациентов были диагностированы неходжкинские лимфомы, представленные преимущественно В-клеточными лимфомами (28 пациентов). У 40 (41,67%) пациентов трансплантация проводилась в полной ремиссии, у 46 (47,92%) – в частичной ремиссии, у остальных (10,41%) – в стабилизации.

В зависимости от развития фебрильной нейтропении в ранний посттрансплантационный период пациенты были разделены на 2 группы: группа пациентов с ИО и группа контроля, у пациентов которой не было ИО в раннем периоде после инфузии стволовых клеток.

Всем пациентам проводился анализ биохимических маркеров воспаления – СРБ, ПКТ и ПСП – на Д+1, Д+3 и Д+7 после инфузии аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Для группы пациентов с ИО оценка биомаркеров проводилась также в дополнительные точки исследования: дебют лихорадки, через 6 часов после дебюта лихорадки, на второй, третий и четвертый дни. Такое частое измерение позволяло отслеживать динамику биомаркеров от начала эмпирической антибактериальной терапии. Критериями эффективности проводимой антибиотикотерапии являлись снижение температуры тела и отсутствие клинико-лабораторных и рентгенологических признаков инфекции. При сохранении лихорадки, а также появлении или ухудшении



рентгенологической картины проводимая антибактериальная терапия требовала смены схемы лечения или ее эскалации.

Статистический анализ и визуализация полученных данных осуществлялись с использованием среды для статистических вычислений R 4.5.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В группу пациентов с ИО вошли 74 (77%) пациента, в группу контроля – 22 (23%). Схемы кондиционирования были представлены протоколами CBV, BEAM, BeEAC (NCT03315520). У двоих пациентов режимы кондиционирования были модифицированы в связи с ранее зарегистрированными аллергическими нежелательными реакциями на препараты, входящие в состав схемы. В обеих группах у пациентов развивались нежелательные явления в виде мукозитов ротовой полости и желудочно-кишечного тракта, представленные энтеропатией (диареей). Характеристики группы с ИО и группы контроля представлены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов группы инфекционных осложнений и группы контроля

Table 1

Characteristics of patients in the infectious complications group and the control group

Характеристика	Группа контроля (n=22)	Группа инфекционных осложнений (n=74)
Пол: – мужчины – женщины	6 (27,3%) 16 (72,7%)	40 (54%) 34 (46%)
Возраст (лет)	32 (19–56)	34 (18–65)
Диагноз: – лимфома Ходжкина – неходжкинские лимфомы	16 (72,7%) 6 (27,3%)	45 (60,8%) 29 (39,2%)
Время от начала заболевания до ауто-ТГСК (мес.)	23,5 (7–165)	20,5 (7–131)
Число предшествующих линий терапии	3 (1–6)	3 (1–9)
Лучевая терапия до ауто-ТГСК: – да – нет	11 (50%) 11 (50%)	36 (48,6%) 38 (51,4%)
Статус ответа перед ауто-ТГСК: – полная ремиссия – частичная ремиссия – стабилизация	10 (45,4%) 8 (36,4%) 4 (18,2%)	30 (40,5%) 38 (51,4%) 6 (8,1%)
Схема мобилизации ГСК: – Г-КСФ – циклофосфамид – этопозид – ВДХТ+Г-КСФ – Г-КСФ+плериксафор – комбинированный метод	12 (54,5%) 1 (4,6%) – 6 (27,3%) 3 (13,6%) –	33 (44,6%) 8 (10,8%) 13 (17,6%) 12 (16,2%) 7 (9,5%) 1 (1,3%)
Число трансплантированных CD34+ ($\times 10^6/\text{кг}$)	2,8 (0,6–9,3)	2 (0,78–8,1)
Режим кондиционирования: – CBV – BEAM – BeEAC – другой	12 (54,5%) – 9 (40,9%) 1 (4,6%)	24 (32,4%) 1 (1,3%) 48 (64,9%) 1 (1,3%)

Окончание таблицы 1

Характеристика	Группа контроля (n=22)	Группа инфекционных осложнений (n=74)
Длительность агранулоцитоза, дни, медиана (диапазон)	7,5 (3–11)	8 (5–10)
Мукозит ротовой полости:		
– нет	9 (40,9%)	31 (41,9%)
– 1-я степень	8 (36,4%)	18 (24,3%)
– 2-я степень	5 (22,7%)	20 (27%)
– 3-я степень	–	4 (5,5%)
– 4-я степень	–	1 (1,3%)
Мукозит ЖКТ:		
– нет	17 (77,4%)	47 (63,5%)
– 1-я степень	1 (4,6%)	14 (18,9%)
– 2-я степень	2 (9%)	5 (6,8%)
– 3-я степень	2 (9%)	8 (10,8%)
– 4-я степень	–	–
Инфекционные осложнения:		
– фебрильная нейтропения со стерильными посевами	–	55 (74,4%)
– грамположительные микроорганизмы	–	12 (16,2%)
– грамотрицательные микроорганизмы	–	4 (5,5%)
– полимикробная флора	–	1 (1,3%)
– грибковая инфекция	–	1 (1,3%)
– грипп	–	1 (1,3%)
Длительность госпитализации, дни, медиана (диапазон)	21 (17–32)	22,5 (19–41)

Примечание: Г-КСФ – гранулоцитарные колониестимулирующие факторы.

Исследование маркеров воспаления продемонстрировало следующие результаты.

На Д+1 медиана ПСП в группе с ИО достигла 179 пг/мл (140,2–267), а в группе контроля – 163,5 пг/мл (117,2–261). На Д+3 в обеих группах отмечался рост уровня маркера, однако статистически значимых различий между группой с ИО и группой контроля ни в одну из плановых точек анализа не получено (табл. 2).

СРБ на Д+1 также значимых различий не показал. Однако в Д+3 в группе пациентов с ИО маркер был значимо выше, чем в группе контроля, что являлось статистически значимым: 12,6 мг/л и 2,4 мг/л (p<0,001).

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа концентрации биомаркеров воспаления в зависимости от развития инфекционных осложнений в Д+1 и Д+3

Table 2

Results of comparative analysis of the concentration of inflammation biomarkers depending on the development of infectious complications in D+1 and D+3

Точка анализа	Маркер	Значения маркера, медиана (диапазон) в группе контроля (n=22)	Значения маркера, медиана (диапазон) в группе инфекционных осложнений (n=74)	p
Д+1	ПСП (пг/мл)	163,5 (117,2; 261)	179 (140,2; 267)	0,472
	ПКТ (нг/мл)	0,08 (0,06; 0,12)	0,11 (0,08; 0,16)	0,014
	СРБ (мг/л)	2 (1,2; 3,5)	3,1 (1; 8,6)	0,136
Д+3	ПСП (пг/мл)	197,5 (138; 234)	232 (161,5; 352,8)	0,12
	ПКТ (нг/мл)	0,09 (0,07; 0,11)	0,13 (0,09; 0,2)	0,006
	СРБ (мг/л)	2,4 (0,9; 6,5)	12,6 (6,5; 27,6)	<0,001



Медиана ПКТ в группе контроля на Д+1 достигла 0,08 нг/мл (0,06–0,12). Примерно на таком же уровне маркер остался и на Д+3 – 0,09 нг/мл (0,07–0,11). В группе с ИО ПКТ изначально, с Д+1, достигал значения выше, чем в группе контроля, практически в 2 раза в каждой из точек исследования, демонстрируя значимые различия между двумя группами.

Для каждого биомаркера были рассчитаны значения отношения шансов (ОШ), отражающие вероятность увеличения риска инфекционных осложнений при двукратном повышении концентрации маркера, а также рассчитана диагностическая точность, выраженная через площадь под ROC-кривой (табл. 3).

Таблица 3
Результаты анализа ассоциации концентрации биомаркеров воспаления с шансами развития инфекционных осложнений
Table 3
Results of the analysis of the association of the concentration of inflammation biomarkers with the chances of developing infectious complications

Точка анализа	Маркер	ОШ*	95% ДИ	p	AUC	95% ДИ
Д+1	ПСП (нг/мл)	1,29	0,77; 2,22	0,327	0,55	0,41; 0,69
	ПКТ (нг/мл)	2,57	1,29; 5,69	0,011	0,68	0,54; 0,82
	СРБ (мг/л)	1,2	0,93; 1,57	0,176	0,59	0,47; 0,71
Д+3	ПСП (нг/мл)	1,38	0,79; 2,56	0,275	0,62	0,47; 0,76
	ПКТ (нг/мл)	2,46	1,25; 5,42	0,015	0,69	0,56; 0,83
	СРБ (мг/л)	1,52	1,2; 1,98	0,001	0,78	0,66; 0,89

Примечание: * отношения шансов представлены для повышения уровня соответствующего маркера в 2 раза.

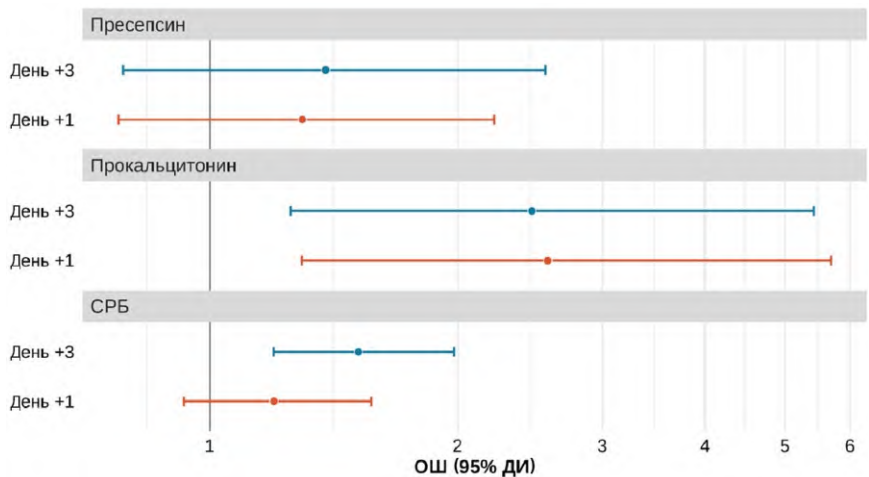


Рис. 1. Результаты анализа ассоциации уровня биомаркеров воспаления с шансами развития инфекционных осложнений (ОШ представлены для повышения уровня соответствующего маркера в 2 раза)
Fig. 1. Results of the analysis of the association of the level of inflammation biomarkers with the odds of developing infectious complications (ORs are presented for a 2-fold increase in the level of the corresponding marker)

На Д+1 достоверная ассоциация с риском развития ИО выявлена только для ПКТ: ОШ=2,57 (95% ДИ 1,29–5,69; $p=0,011$), AUC=0,68 (95% ДИ 0,54–0,82).

На Д+3 достоверную прогностическую значимость сохраняют два биомаркера. Рост ПКТ в 2 раза ассоциировался с шансами развития лихорадки в 2,46 раза (95% ДИ 1,25–5,42; $p=0,015$), AUC=0,69 (95% ДИ 0,56–0,83). Также двукратное повышение уровня СРБ повышало вероятность развития ИО в 1,52 раза (95% ДИ 1,2–1,98; $p=0,001$). Для СРБ отмечалась наибольшая прогностическая ценность на этом этапе (AUC=0,78).

ПСП на обоих этапах не продемонстрировал статистически значимой ассоциации с риском развития ИО (рис. 1).

На Д+1 ПКТ продемонстрировал наилучшее соотношение чувствительности (0,80; 95% ДИ 0,69–0,88) и специфичности (0,55; 95% ДИ 0,32–0,76) (табл. 4). Также была отмечена статистически значимая ассоциация с развитием инфекций при достижении порогового значения 0,08 нг/мл: вероятность ИО увеличивалась практически в 5 раз ($p=0,003$).

При достижении порогового уровня СРБ 4 мг/л в Д+1 показатель специфичности составлял 0,91 (95% ДИ 0,71–0,99), однако чувствительность маркера была достаточно скромной – 0,46 (95% ДИ 0,34–0,58). Такой уровень биомаркера значимо увеличивал вероятность развития ИО – в 8,5 раза (95% ДИ 1,85–39) ($p=0,001$).

ПСП продемонстрировал низкие значения чувствительности и специфичности на Д+1. При пороговом значении биомаркера 172,5 пг/мл чувствительность составила 0,55 (95% ДИ 0,43–0,67), специфичность – 0,59 (95% ДИ 0,36–0,79). Вероятность развития лихорадки при данном значении увеличилась менее чем в 2 раза ($p=0,246$).

На Д+3 ПКТ и СРБ сохраняли высокую прогностическую значимость (рис. 2). При пороговом значении ПКТ 0,11 нг/мл специфичность биомаркера достигала 0,8 (95% ДИ 0,56–0,94). Однако снижалась чувствительность – 0,64 (95% ДИ 0,51–0,76). Вероятность развития лихорадки при данном пороговом значении ПКТ увеличивалась в 7,13 раза (95% ДИ 2,13–23,9) ($p<0,001$).

Таблица 4
Анализ пороговых значений биомаркеров воспаления в качестве предикторов развития инфекционных осложнений
Table 4
Analysis of threshold values of inflammation biomarkers as predictors of infectious complications

Точка анализа	Маркер	Пороговое значение маркера	Чувствительность		Специфичность		Отношение шансов		
			Se	95% ДИ	Sp	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	p
Д+1	ПСП (нг/мл)	172,5	0,55	0,43–0,67	0,59	0,36–0,79	1,79	0,68–4,71	0,246
	ПКТ (нг/мл)	0,08	0,8	0,69–0,88	0,55	0,32–0,76	4,72	1,71–13	0,003
	СРБ (мг/л)	4	0,46	0,34–0,58	0,91	0,71–0,99	8,5	1,85–39	0,001
Д+3	ПСП (нг/мл)	229,5	0,52	0,39–0,64	0,75	0,51–0,91	3,19	1,04–9,83	0,041
	ПКТ (нг/мл)	0,11	0,64	0,51–0,76	0,8	0,56–0,94	7,13	2,13–23,9	<0,001
	СРБ (мг/л)	7,8	0,69	0,56–0,8	0,85	0,62–0,97	12,5	3,28–47,4	<0,001

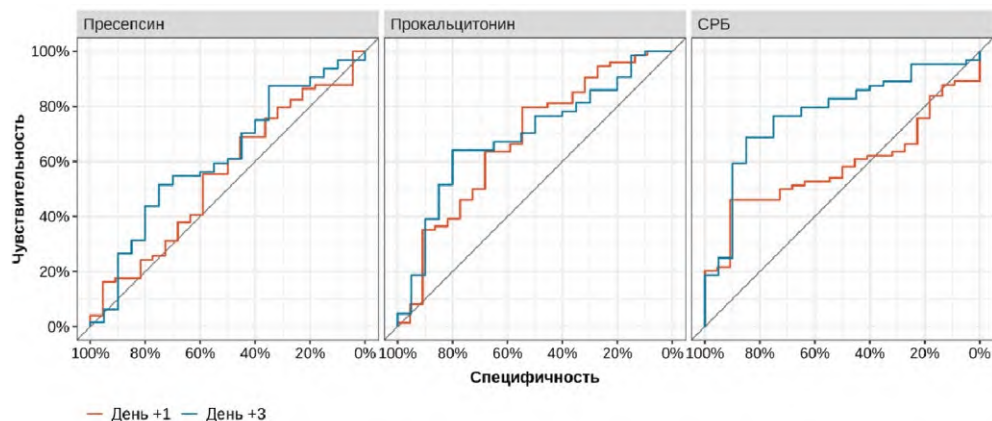


Рис. 2. ROC-кривые для концентрации биомаркеров воспаления в качестве предикторов развития инфекционных осложнений

Fig. 2. ROC curves for the concentration of inflammation biomarkers as predictors of the development of infectious complications

Чувствительность СРБ повышалась на Д+3 и при пороговом значении биомаркера 7,8 мг/л достигала 0,69 (95% ДИ 0,56–0,80). Специфичность СРБ сохранялась на высоком уровне – 0,85 (95% ДИ 0,62–0,97). Данное пороговое значение СРБ ассоциировалось с увеличением риска развития ИО в 12,5 раза (95% ДИ 3,28–47,4) ($p < 0,001$).

На Д+3 повышение ПСП достигало статистической значимости в отношении риска развития инфекции, хотя его чувствительность и специфичность несколько ниже, чем у ПКТ и СРБ. При пороговом значении ПСП 229,5 пг/мл чувствительность составила 0,52 (95% ДИ 0,39–0,64), специфичность – 0,75 (95% ДИ 0,51–0,91). Концентрация биомаркера выше 229,5 пг/мл в Д+3 статистически значимо увеличивала риски развития ИО в 3,19 раза (95% ДИ 1,04–9,83) ($p = 0,041$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного проспективного одноцентрового исследования подтвердили разную прогностическую ценность 3 наиболее часто изучаемых биомаркеров воспаления – прокальцитонина, С-реактивного белка и пресепсина – у пациентов со злокачественными лимфомами после ВДХТ с ауто-ТГСК [10, 11, 14, 18, 19]. Особенностью нашего исследования является достаточно однородная по клиническим параметрам группа пациентов.

В нашей когорте пациентов с лимфомами только ПКТ проявил себя как наиболее ранний предиктор ИО после трансплантации. ПКТ уже на Д+1 после инфузии ГСК был значимо выше в группе пациентов с ИО по сравнению с группой контроля, а рост маркера в 2 раза увеличивал риск развития лихорадки в 2,57 раза. При этом достижение порогового значения маркера 0,08 нг/мл повышало риски развития ИО практически в 5 раз.

Несмотря на то что на Д+1 СРБ не продемонстрировал значимых различий между группами, при пороговом значении маркера 4 мг/л на Д+1 он обладал достаточно высокой специфичностью – 91%. Данные результаты позволяют предполагать,

что совместная оценка СРБ и ПКТ в Д+1 может давать наиболее достоверную информацию о риске ИО.

Полученные в нашем исследовании данные по динамике уровня ПСП не позволяют сделать вывод о том, что этот маркер может быть ранним предиктором ИО в ближайшие дни после трансплантации (не получено значимых отличий на Д+1 между исследуемыми группами).

Исследование уровней ПКТ, СРБ и ПСП через несколько дней после трансплантации (в частности, на Д+3) увеличивает прогностическую значимость маркеров. С практической точки зрения это важно, потому что в эти дни глубина нейтропении нарастает и, соответственно, увеличивается риск ИО, которые можно диагностировать, используя в том числе и маркеры воспаления. По полученным нами данным, в этот период наибольшую прогностическую значимость демонстрируют ПКТ и СРБ. ПСП демонстрирует худшие показатели, хотя при достижении концентрации биомаркера выше 229,5 пг/мл в Д+3 значимо увеличиваются риски развития ИО.

Полученные в нашем исследовании результаты в целом сопоставимы с данными литературы, в которых было показано, что диагностическая точность ПКТ связана с ранним повышением уровня маркера в сравнении с СРБ у пациентов с нейтропенией [8, 11, 18, 19]. Пороговые значения ПКТ в нашей работе (0,08 нг/мл в Д+1 и 0,11 нг/мл в Д+3) были ниже пороговых значений, предложенных Knoll и Stoma для ранней диагностики бактериемии после ауто-ТГСК [10, 18]. Повышение СРБ в более поздние сроки может подтверждать его ограниченное применение в условиях агранулоцитоза [10, 12]. Более низкая прогностическая ценность ПСП в нашем исследовании может подтверждать гипотезу о взаимосвязи уровня лейкоцитов крови с концентрацией маркера (подавление высвобождения ПСП при агранулоцитозе). Хотя проведенные исследования говорят об обратном [10, 23].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты выполненного нами анализа могут иметь практическую ценность. Следует рекомендовать включение ПКТ и СРБ в стандартный панельный анализ пациентов с лимфомами после трансплантации на Д+1 и Д+3. Сочетанное измерение данных параметров может выявить пациентов с высоким риском инфекции еще до появления лихорадки и позволит избежать развития тяжелых инфекционных осложнений.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nucci M., Anaissie E. Infections after High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Infections in Hematology*. 2014 Nov; 27:49–61. doi: 10.1007/978-3-662-44000-1_4
2. Christopeit M., Schmidt-Hieber M., Sprute R., et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2021;100:321–336. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04297-8>
3. Poutsika D.D., Price L.L., Ucuzian A., et al. Blood stream infection after hematopoietic stem cell transplantation is associated with increased mortality. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:63–70.
4. Wang C.H., Chang F.Y., Chao T.Y., et al. Characteristics comparisons of bacteremia in allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplant recipients with levofloxacin prophylaxis and influence on resistant bacteria emergence. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018;51:123–31.
5. Piñana J.L., Montesinos P., Martino R., et al. Incidence, risk factors, and outcome of bacteremia following autologous hematopoietic stem cell transplantation in 720 adult patients. *Ann Hematol*. 2014;93:299–307.
6. Sallah Y.H., Bratti V.F., Rafinejad-Farahani B., et al. Antimicrobial resistance in patients with haematological malignancies: a scoping review. *Lancet Oncol*. 2025 May;26(5):e242–e252. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00079-8



7. Tew M., Dalziel K., Thursky K., et al. Excess cost of care associated with sepsis in cancer patients: results from a population-based case-control matched cohort. *PLoS One*. 2021;16:e0255107.
8. Sandherr M., Stemler J., Schalk E., et al. 2024 update of the AGIHO guideline on diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients with solid tumours and hematological malignancies. *Lancet Reg Health Eur*. 2025 Jan 31;51:101214. doi: 10.1016/j.lanepe.2025.101214
9. Rintala E., Irjala K., Nikoskelainen J. Value of measurement of C-reactive protein in febrile patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992 Nov;11(11):973–8. doi: 10.1007/BF01967785
10. Stoma I., Karpov I., Uss A., et al. Diagnostic value of sepsis biomarkers in hematopoietic stem cell transplant recipients in a condition of high prevalence of gram-negative pathogens. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017 Mar;10(1):15–21. doi: 10.1016/j.hemonc.2016.09.002
11. Ebihara Y., Kobayashi K., Ishida A., et al. Diagnostic performance of procalcitonin, presepsin, and C-reactive protein in patients with hematological malignancies. *J Clin Lab Anal*. 2017 Nov;31(6):e22147. doi: 10.1002/jcla.22147
12. Povoia, Pedro & Souza-Dantas, Vicente & Soares, Marcio & Salluh, Jorge. (2011). C-reactive protein in critically ill cancer patients with sepsis: Influence of neutropenia. *Critical care (London, England)*. 15. R129. 10.1186/cc10242
13. de Oliveira V.M., Moraes R.B., Stein A.T., et al. Accuracy of C-Reactive protein as a bacterial infection marker in critically immunosuppressed patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Crit Care*. 2017;42:129–137.
14. Ram R., Yeshurun M., Farbman L., et al. Elevation of CRP precedes clinical suspicion of bloodstream infections in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *J. Infect*. 2013;3(67):194–198.
15. Moon J.M., Chun B.J. Predicting the complicated neutropenic fever in the emergency department. *Emerg Med J*. 2009;26:802–806.
16. Kollu V., Mott S.L., Khan R., et al. C-reactive Protein Monitoring Can Predict Neutropenic Fever during Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *Blood*. 2017;130 (Suppl. 1):5529. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.5529.5529
17. Shimony S., Rozovski U., Sudry N., et al. Early detection of infectious complications during induction therapy for acute leukemia with serial C-reactive protein biomarker assessment. *Leuk Lymphoma*. 2020 Nov;11(61):2708–2713. doi: 10.1080/10428194.2020.1779253
18. Knoll B.M., Ahmed J., Karass M., et al. Procalcitonin as a biomarker to differentiate bacterial infections from engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Am. J. Hematol*. 2019;94(3): e74–e76. doi: 10.1002/ajh.25378
19. Yang M., Choi S.J., Lee J., et al. Serum procalcitonin as an independent diagnostic markers of bacteremia in febrile patients with hematologic malignancies. *PLoS One*. 2019 Dec 10;14(12):e0225765. doi: 10.1371/journal.pone.0225765
20. Haddad H.E., Chaftari A.M., Hachem R., et al. Procalcitonin guiding antimicrobial therapy duration in febrile cancer patients with documented infection or neutropenia. *Sci Rep*. 2018;8(1):1099.
21. Koizumi Y., Shimizu K., Shigeta M., et al. Plasma presepsin level is an early diagnostic marker of severe febrile neutropenia in hematologic malignancy patients. *BMC Infect Dis*. 2017;17:27. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2116-8>
22. Baraka A., Zakaria M. Presepsin as a diagnostic marker of bacterial infections in febrile neutropenic pediatric patients with hematological malignancies. *Int J Hematol*. 2018 Aug;108(2):184–191. doi: 10.1007/s12185-018-2447-x
23. Ebisawa K., Koya J., Nakazaki K., et al. Usefulness of presepsin for early detection of infections in patients with hematologic disorders. *Clin Chim Acta*. 2018 Nov;486:374–380. doi: 10.1016/j.cca.2018.08.032
24. Cerasi S., Leardini D., Lisanti N., et al. The role of presepsin in pediatric patients with oncological and hematological diseases experiencing febrile neutropenia. *Sci Rep*. 2023;13:6464. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33094-2>