

# Применение биомаркеров воспаления для прогноза инфекционных осложнений после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

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

<sup>1</sup>Клиника «К+31 Запад»; Россия, 121552 Москва, ул. Академика Павлова, 22;

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

**Контакты:** Юлия Николаевна Дубинина [medicinemsc@gmail.com](mailto:medicinemsc@gmail.com)

**Введение.** Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) в сочетании с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), являющаяся эффективным методом лечения онкогематологических заболеваний, способна приводить к тяжелой нейтропении и увеличению риска инфекционных осложнений. Термин «фебрильная нейтропения» объединяет инфекционные осложнения у пациентов с агранулоцитозом, а лихорадка может быть единственным признаком инфекции в этой группе больных. В связи с этим в клинической практике возникает необходимость в дополнительных диагностических методах, позволяющих прогнозировать и диагностировать инфекционные осложнения у пациентов после ВДХТ с ауто-ТГСК.

**Цель исследования** – оценить прогностическую значимость биомаркеров воспаления (уровни С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина) в раннем выявлении инфекционных осложнений, а также возможности указанных биомаркеров в диагностике бактериемии у пациентов с лимфомами и плазмоклеточными опухолями после ВДХТ с ауто-ТГСК.

**Материалы и методы.** В проспективное исследование включены 139 пациентов с лимфомами и плазмоклеточными опухолями после ВДХТ с ауто-ТГСК. У 99 (71,2 %) пациентов в раннем посттрансплантационном периоде развились инфекционные осложнения; у 40 (28,8 %) пациентов инфекционных осложнений не выявлено, они составили группу контроля. Проводили оценку динамики уровней С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина на 1, 3 и 7-й дни после инфузии стволовых клеток.

**Результаты.** Медиана времени развития лихорадки составила 5 (1–10) дней после трансплантации. На 3-й день отмечены значимые различия между группой инфекционных осложнений и группой контроля по всем 3 маркерам. Уровни С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина были значимо выше в группе пациентов с инфекционными осложнениями. На 3-й день прокальцитонин продемонстрировал наибольшую специфичность в отношении инфекции: при значениях >0,11 нг/мл вероятность развития инфекционных осложнений возрастала в 9 раз, а специфичность теста достигала 88,9 %. У 77 пациентов с фебрильной нейтропенией микробиологические посевы не дали роста, у 21 пациента выявлена бактериемия. Ни один из биомаркеров не продемонстрировал эффективности в диагностике бактериемии: различия концентрации биомаркеров у пациентов с бактериемией и стерильными посевами были незначимы.

**Заключение.** Анализ динамики уровней С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина может способствовать ранней диагностике инфекционных осложнений у пациентов после ВДХТ с ауто-ТГСК. Наиболее значимым для оценки показателей является 3-й день после инфузии стволовых клеток. Рекомендован мониторинг уровня прокальцитонина для своевременного выявления пациентов с высоким риском тяжелой инфекции и возможного превентивного начала антибактериальной терапии.

**Ключевые слова:** высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток, лимфома, плазмоклеточная миелома

**Для цитирования:** Дубинина Ю.Н., Саржевский В.О., Мельниченко В.Я., Мочкин Н.Е. Применение биомаркеров воспаления для прогноза инфекционных осложнений после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Онкогематология 2025;20(3):104–19.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-104-119>

## Practice of inflammatory biomarkers for prediction of infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation

Yu.N. Dubinina<sup>1</sup>, V.O. Sarzhevskiy<sup>2</sup>, V.Ya. Melnichenko<sup>2</sup>, N.E. Mochkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic "K+31 West", 22 Akademika Pavlova St., Moscow 121552, Russia;

<sup>2</sup>National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia; 70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia

**Contacts:** Yulia Nikolaevna Dubinina [medicinemsc@gmail.com](mailto:medicinemsc@gmail.com)

**Background.** High-dose chemotherapy (HDCT) followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is a treatment option for hematological diseases, and can lead to severe neutropenia and an increased risk of infectious complications. The term "febrile neutropenia" combines all infectious complications, and fever may be the only sign of infection in this group of patients. Due to this, there is a need for additional diagnostic methods in clinical practice that can predict and diagnose infectious complications in patients after HDCT/auto-HSCT.

**Aim.** To evaluate the prognostic significance of inflammatory biomarkers (C-reactive protein, procalcitonin and presepsin) in the early detection of infectious complications, as well as the capabilities of these biomarkers in the diagnosis of bacteremia in patients with lymphomas and plasma cell neoplasms after HDCT/auto-HSCT.

**Materials and methods.** This prospective study included 139 patients with lymphomas and plasma cell neoplasms after HDCT/auto-HSCT. Infectious complications developed in the early post-transplant period in 99 (71.2 %) patients; 40 patients had no infectious complications, they formed the control group. The dynamics of C-reactive protein, procalcitonin and presepsin on day 1, 3 and 7 after stem cell infusion were assessed.

**Results.** The median time of fever onset was 5 (1–10) days after transplantation. On day 3, significant differences were observed between the group of infectious complications and the control group in all biomarkers: C-reactive protein, procalcitonin and presepsin were significantly higher in the group of patients with infectious complications. On day 3, procalcitonin demonstrated the highest specificity for infection: with values >0.11 ng/mL, the probability of infectious complications increased by 9 times, and the specificity of the test reached 88.9 %. In 77 patients with febrile neutropenia, microbiological cultures were negative; in 21 patients – bacteremia was detected. None of the biomarkers demonstrated their effectiveness in diagnosing bacteremia: the differences in biomarkers concentration in patients with bacteremia and with sterile cultures were insignificant.

**Conclusion.** Monitoring of C-reactive protein, procalcitonin and presepsin can facilitate early detection of infectious complications in patients after HDCT/auto-HSCT. The most significant day for assessing the biomarkers is day 3 after stem cell infusion. Procalcitonin monitoring is recommended for timely detection of patients with a high risk of severe infection and possible preventive antibacterial therapy.

**Keywords:** high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, lymphoma, plasma cell neoplasm

**For citation:** Dubinina Yu.N., Sarzhevskiy V.O., Melnichenko V.Ya., Mochkin N.E. Practice of inflammatory biomarkers for prediction of infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(3):104–19. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-104-119>

## Введение

Высокодозная химиотерапия с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является стандартным методом лечения при ряде лимфопролиферативных заболеваний. В 2022 г. в европейских гематологических центрах проведены 41 854 трансплантации костного мозга/ТГСК. Большинство выполненных трансплантаций (57 %) — аутологичные, преимущественно у пациентов с лимфомами. Более половины случаев представлены плазмноклеточной миеломой [1].

Пациенты, которым выполняется аутологичная трансплантация костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), подвержены риску различных инфекционных осложнений [2]. Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) приводит к тяжелой нейтропении или агранулоцитозу. Агранулоцитоз не только существенно увеличивает вероятность развития тяжелых инфекций, но и определяет специфическое течение инфекционного процесса с минимальными клиническими проявлениями, молниеносным развитием и высокой летальностью. Суммарно все инфекционные осложнения в этот период можно объединить

термином «фебрильная нейтропения» (ФН), или нейтропеническая лихорадка [3]. Вероятность развития инфекционных осложнений после ВДХТ с ауто-ТГСК может достигать 90 % [4]. У большинства пациентов инфекционные осложнения представлены ФН без других клинических симптомов, а также со стерильными бактериологическими посевами [5, 6]. Клинические проявления инфекции в дополнение к лихорадке (локализованная инфекция) определяются не более чем в 20–30 % фебрильных эпизодов, а бактериемия — в 10–25 % и, как правило, ассоциирована с более глубокой и длительной нейтропенией [5]. Инфекции, возникшие в ранний посттрансплантационный период (<100 дней), являются причиной смерти, не связанной с рецидивом онкологического заболевания, в 8–50 % случаев [2, 4].

Опасность инфекции у пациентов после ауто-ТГСК усугубляется сложностью ее диагностики, так как на фоне нейтропении и иммуносупрессии отсутствуют классические клинические признаки воспаления. Поскольку в большинстве случаев единственным проявлением дебюта инфекции является лихорадка, возникает потребность в чувствительных и специфичных

диагностических методах, позволяющих предсказать развитие инфекционного процесса до значимого клинического ухудшения пациента (септический шок).

Одним из таких подходов к диагностике является использование биохимических маркеров воспаления (биомаркеры). Биомаркеры представляют собой вещества, концентрация которых в крови способна меняться в ответ на инфекционный и/или воспалительный процесс [7]. В клинической практике широко применяются такие маркеры, как С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ) [8–12]. Пресепсин (ПСП) вошел в клиническую практику относительно недавно, но уже продемонстрировал эффективность [13, 14].

Биомаркеры могут применяться для выявления инфекционных осложнений и возможной дифференцировки возбудителя, мониторинга ответа на терапию, а в ряде исследований — решения вопроса о деэскалации антибактериальных препаратов [8, 12, 15, 16]. Тем не менее на сегодняшний день нет универсального биомаркера, обладающего одновременно высокой чувствительностью и высокой специфичностью для ранней диагностики инфекции. С учетом ограниченных возможностей каждого биомаркера оптимальная стратегия может заключаться в их сочетанном применении.

С-реактивный белок является классическим острофазовым белком, синтезируемым в ответ на провоспалительные цитокины. Уровень СРБ повышается относительно быстро, однако пиковых значений он может достигать только на исходе 2-х суток после стимула [17]. Основными преимуществами данного маркера являются высокая чувствительность и независимость от иммунного статуса пациента или сопутствующей патологии: применение иммуносупрессантов или почечная недостаточность не препятствует продукции СРБ [17–19]. Благодаря этим качествам СРБ рассматривается как универсальный маркер воспаления в клинической практике. При этом специфичность СРБ невысокая: рост концентрации маркера наблюдается и при других причинах системного воспаления, например в случае реакции «трансплантат против хозяина» [20, 21].

Несмотря на повышение базального уровня маркера за счет высоких уровней цитокинов, которые наблюдаются после инфузии стволовых клеток, СРБ может быть предиктором развития ФН, но не летального исхода после проведенного лечения [22]. В группе пациентов с множественной миеломой ретроспективно оценивались значения СРБ после проведенной ауто-ТГСК [22]. Высокие значения СРБ ( $\geq 4$  мг/дл) более чем в 5 раз увеличивали риск возникновения инфекционных осложнений ( $p = 0,02$ ). В свою очередь, S. Shimonu и соавт. продемонстрировали, что концентрация СРБ растет и в группе пациентов с нейтропенией, но без лихорадки, однако значения были ниже, чем в группе с ФН [23]. Тем не менее СРБ является полезным маркером, особенно в динамическом на-

блюдении: аномально быстрое или значительное повышение уровня СРБ в ранние сроки может указывать на развивающуюся инфекцию [15].

Прокальцитонин широко применяется в диагностике сепсиса, а также рассматривается как возможный ориентир для определения длительности антибиотикотерапии [24–26]. Высокая специфичность ПКТ продемонстрирована и у пациентов с нейтропенией. В многофакторном анализе отсутствие снижения концентрации ПКТ более чем на 80 % в течение 5–7 дней после дебюта лихорадки являлось независимым фактором, предсказывающим низкую 100-дневную выживаемость после аллогенной ТГСК ( $p = 0,036$ ) [27]. Также доказана высокая прогностическая ценность ПКТ при диагностике бактериальной инфекции в сравнении с СРБ в группе пациентов с острыми лейкозами [28].

Однако наряду с результатами исследований, демонстрирующими влияние динамики уровня ПКТ на прогноз пациентов с онкогематологическими заболеваниями, опубликованы и другие, которые указывают на ограниченную чувствительность ПКТ на раннем этапе ФН [29]. В исследовании J.O. Robinson и соавт. пиковые концентрации и разница в уровнях ПКТ достигнуты только на 2-й день после дебюта лихорадки, а в самом ее начале медиана ПКТ не различалась между группами пациентов со стерильными посевами и микробиологически подтвержденной инфекцией. Пороговым значением маркера для дифференциальной диагностики бактериемии от ФН со стерильными посевами явилось значение ПКТ  $>0,5$  нг/мл на 2-й день лихорадки. Чувствительность данного значения достигала 56 %, а специфичность — 90 %; при диагностике инвазивных микозов специфичность составляла 57 % при чувствительности 81 %. Авторы отмечают, что только у 10 % больных с ФН и стерильными посевами уровень ПКТ был  $>0,5$  нг/мл [29].

Общее мнение состоит в том, что нормальные или низкие уровни ПКТ при ФН предполагают невысокую вероятность тяжелой бактериальной инфекции, тогда как значимое повышение ПКТ практически всегда свидетельствует о бактериемии с тяжелыми клиническими последствиями [30]. Этот баланс низкой чувствительности и высокой специфичности особенно ценен: ПКТ может участвовать в дифференциальной диагностике бактериемии от других причин лихорадки и тем самым позволять избегать неоправданного назначения антибиотиков [27, 29–31].

Сравнительно новым биомаркером воспаления является растворимый фрагмент рецептора CD14 — простатический специфический антиген. CD14 экспрессируется на поверхности моноцитов, макрофагов и нейтрофилов и участвует в распознавании бактерий через связывание липополисахарида грамотрицательных бактерий. При контакте с бактериальными компонентами рецептор CD14 подвергается протеолизу, в результате чего образуется ПСП, поступающий в кровоток [13, 14, 32–34]. Благодаря быстрому ответу

на стимул (2–4 ч) данный маркер рассматривается как перспективный ранний индикатор бактериальной инфекции и сепсиса [34]. ПСП уже зарекомендовал себя как эффективный маркер ранней диагностики инфекции в группе пациентов реанимационного профиля. Однако нет единого мнения относительно его эффективности у пациентов с химиоиндуцированной нейтропенией.

S. Cerasi и соавт. сравнивали значения ПСП в 2 группах: пациенты с онкологическими и гематологическими заболеваниями, лечение которых осложнилось развитием ФН, и группа контроля – здоровые люди [35]. В группе контроля ПСП оценивался только 1 раз, а в группе пациентов с нейтропенией – в дебюте ФН и через 48 ч после начала лихорадки. Выявлено, что в группе пациентов с ФН концентрация ПСП составила 412,5 (250,5–761,3) пг/мл, а в группе контроля – 102 (59,2–161,3) пг/мл ( $p < 0,0001$ ). При этом не обнаружено корреляции уровня ПСП с уровнем лейкоцитов в обеих точках исследования в группе пациентов с ФН (дебют лихорадки и через 48 ч) и в группе контроля соответственно ( $p = 0,796$ ;  $p = 0,446$ ;  $p = 0,216$ ). Также не обнаружено влияния проводимой ТГСК на уровень ПСП ( $p = 0,989$ ) [35]. Наряду с этими результатами опубликованы данные об отсутствии прогностической ценности уровня ПСП в группе пациентов с ФН [13, 28, 36].

Предполагается, что анализ динамики уровня ПСП позволяет лучше дифференцировать грамотрицательную и грамположительную бактериемию с учетом структуры маркера; при этом специфичность теста может достигать 100 % [13, 37]. Однако в исследовании S. Cerasi и соавт. данные результаты не подтверждены ( $p = 0,206$ ), а сам маркер продемонстрировал низкие чувствительность (площадь под кривой (AUC) 0,53) и специфичность (AUC 0,55) [35].

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями сопровождается фазой глубокой цитопении, обычно с 3–4-го дня после инфузии стволовых клеток и до восстановления гемопоэза на 10–14-й день. Именно в этот ранний посттрансплантационный период возникает подавляющее большинство инфекционных осложнений. Стандартом ведения являются профилактика инфекций и эмпирическая антибактериальная терапия при появлении признаков инфекции. Тем не менее улучшение ранней диагностики инфекций позволило бы персонализировать лечение пациентов, которые действительно нуждаются в этом, и избегать избыточной терапии у тех, у кого инфекция маловероятна или отсутствует. В связи с этим биомаркеры воспаления могут рассматриваться как потенциальные предикторы развития инфекции до ее клинической манифестации, а также как диагностические тесты, позволяющие дифференцировать тяжесть развития осложнений.

**Цель исследования** – оценить прогностическую значимость биомаркеров воспаления (СРБ, ПКТ и ПСП) в раннем выявлении инфекционных осложнений, а также возможности указанных биомаркеров в диагностике бактериемии у пациентов с лимфомами и плазмоклеточными опухолями после ВДХТ с ауто-ТГСК.

### Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 139 пациентов онкогематологического профиля, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК и включенных в наблюдательное проспективное исследование НМХЦ им. Н.И. Пирогова (г. Москва) с апреля 2015 г. по ноябрь 2016 г.

Медиана возраста пациентов составила 41 (18–66) год, 75 (54 %) пациентов были женщинами. Среди пациентов, включенных в исследование, у 61 (43,9 %) диагностирована лимфома Ходжкина, у 43 (30,9 %) – плазмоклеточные опухоли (множественная миелома и макроглобулинемия Вальденстрема), у 35 (25,2 %) – неходжкинские лимфомы. Гистологические подтипы неходжкинских лимфом представлены преимущественно В-клеточными лимфомами (28 пациентов).

Пациенты разделены на 2 группы: группа с инфекционными осложнениями и группа контроля, в которой инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде не наблюдалось.

Стандартный перечень обследований рекомендован всем пациентам до начала терапии и включал комплекс лабораторных и инструментальных исследований для исключения противопоказаний, вследствие которых проведение трансплантации было невозможным. Пациентам с активным инфекционным процессом ауто-ТГСК не проводили.

Высокодозную химиотерапию проводили по стандартным режимам кондиционирования: BEAM, CBV, высокие дозы мелфалана, BeEAC.

Протокол кондиционирования BEAM:

- кармустин 300 мг/м<sup>2</sup> в –6-й день;
- этопозид 200 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч в –5...–2-й дни;
- цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч в –5...–2-й дни;
- мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup> в –1-й день.

Протокол кондиционирования CBV:

- кармустин 300 мг/м<sup>2</sup> или ломустин 200 мг/м<sup>2</sup> в –6-й день;
- циклофосфамид 1500 мг/м<sup>2</sup> в –5...–2-й дни;
- этопозид 125 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч в –5...–3-й дни.

Протокол кондиционирования BeEAC (NCT03315520):

- бендамустин 160, 180 или 200 мг/м<sup>2</sup> в –6-й или –5-й день в зависимости от группы, в которую пациент рандомизирован;
- этопозид 200 мг/м<sup>2</sup> в –4...–1-й дни;
- цитарабин 200 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч в –4...–1-й дни;
- циклофосфамид 140 мг/кг в –4...–1-й дни.

Протокол кондиционирования мелфаланом: 200 мг/м<sup>2</sup> в –1-й день.

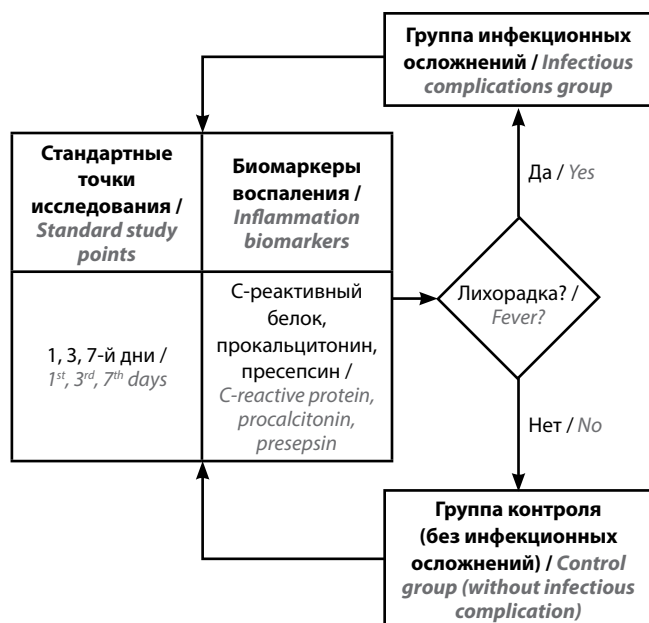


Рис. 1. График забора материала для анализа биохимических маркеров воспаления

Fig. 1. Schedule of material collection for analysis of inflammation biomarkers

После инфузии гемопоэтических стволовых клеток на 0-й день обследование и наблюдение проводили согласно международным рекомендациям [38].

В рамках исследования всем пациентам проводили оценку биохимических маркеров воспаления (ПКТ, ПСП, СРБ) в стандартные точки исследования: 1, 3, 7-й дни после инфузии гемопоэтических стволовых клеток (рис. 1).

Всем пациентам проводили профилактику инфекционных осложнений. В рамках профилактики назначены:

- 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;
- флуконазол 150 мг ежедневно.

Профилактическую антибактериальную терапию завершали в случае восстановления показателей гемограммы или возникновения лихорадки (инфекционных осложнений). Профилактическую терапию ко-тримоксазолом, ацикловиром и флуконазолом продолжали на все время госпитализации пациента вне зависимости от группы исследования.

Системную эмпирическую антибиотикотерапию назначали согласно локальному протоколу. В 1-ю линию терапии назначен меропенем. В дебюте лихорадки всем пациентам выполняли забор крови для выявления потенциального возбудителя и коррекции проводимой эмпирической терапии в зависимости от результатов посевов. В случае если посевы не демонстрировали роста возбудителя, повторного выража лихорадки не было, терапия была продолжена в прежнем объеме. При сохранении лихорадки в течение 48 ч

и более к терапии был добавлен антибиотик группы гликопептидов — ванкомицин. Также коррекцию проводили по результатам бактериологических посевов.

Критерии ФН определены как возникновение необъяснимой лихорадки  $\geq 38,1^\circ\text{C}$  однократно или  $\geq 37,8^\circ\text{C}$  в течение 1 ч на фоне нейтропении  $< 500$  клеток/мкл [5, 39, 40]. Измерение температуры тела проводили в подмышечной впадине.

Уровень СРБ определяли иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе Olympus AU640; ПКТ — электрохемилюминесцентным методом (Cobas 6000); ПСП — методом количественного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (PATHFAST, Mitsubishi Chemical Medience Corporation). Нормальными считали значения СРБ  $\leq 5$  мг/л, ПКТ — до 0,05 нг/мл; референс для ПСП — до 337 пг/мл у здоровых лиц.

В исследовании использованы методы описательной статистики. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  и  $\geq 95\%$ . Прогностическую значимость оценивали как специфичность маркера (вероятность того, что модель предсказывает отрицательный результат для наблюдения, когда результат действительно отрицательный; диагностика только доподлинно больных), приближающуюся к 90%. В статистической обработке данных при описании  $p$ -уровня значимости после запятой допускали 4 знака, в ином случае указывали фиксированное значение  $p < 0,001$ . Для расчетов применяли программы Microsoft Excel, STATISTICA 10, R Foundation for Statistical Computing (Вена, Австрия).

## Результаты

Группа с инфекционными осложнениями включала 99 (71,2 %) пациентов, у которых в период аплазии развилась ФН и/или была диагностирована локализованная инфекция. Медиана времени развития лихорадки составила 5 (1–10) дней, т.е. приходилась на период глубокой нейтропении. Группу контроля составили 40 (28,8 %) пациентов, перенесших период нейтропении без эпизодов лихорадки и признаков инфекционных осложнений. В группе с инфекционными осложнениями зафиксирован 1 летальный исход (21-й день), не связанный с инфекцией: у пациентки развился ишемический инсульт с геморрагической трансформацией. Клинические характеристики исследуемых групп были сопоставимы (табл. 1).

В обеих группах диагностированы мукозиты ротовой полости и желудочно-кишечного тракта в рамках осложнений проводимой ВДХТ. В группе пациентов с инфекционными осложнениями мукозит ротовой полости выявлен у 53 (53,5 %) больных, в группе контроля — у 19 (47,5 %). В группе контроля данное нежелательное явление представлено преимущественно мукозитами I степени у 12 (63,1 %) больных. В группе с инфекционными осложнениями у большинства пациентов диагностированы мукозиты ротовой полости

**Таблица 1.** Клинические характеристики пациентов группы инфекционных осложнений и группы контроля  
**Table 1.** Clinical characteristics of patients in the infectious complications group and the control group

| Характеристика<br>Characteristic                                                                                                                                                                                                                                      | Группа инфекционных осложнений (n = 99)<br>Infectious complications group (n = 99) | Группа контроля (n = 40)<br>Control group (n = 40) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Пол, n (%):<br>Gender, n (%):<br>мужской<br>male<br>женский<br>female                                                                                                                                                                                                 | 50 (50,5)<br>49 (49,5)                                                             | 14 (35)<br>26 (65)                                 |
| Сопутствующая патология, n (%):<br>Concomitant diseases, n (%):<br>да<br>yes<br>нет<br>no                                                                                                                                                                             | 63 (63,6)<br>36 (36,4)                                                             | 27 (67,5)<br>13 (32,5)                             |
| Возраст, лет<br>Age, years                                                                                                                                                                                                                                            | 40 (18–66)                                                                         | 44 (19–63)                                         |
| Диагноз, n (%):<br>Diagnosis, n (%):<br>лимфома Ходжкина<br>Hodgkin's lymphoma<br>неходжкинская лимфома<br>non-Hodgkin's lymphoma<br>множественная миелома<br>multiple myeloma<br>макроглобулинемия Вальденстрема<br>Waldenstrom's macroglobulinemia                  | 45 (45,45)<br>29 (29,3)<br>24 (24,24)<br>1 (1,01)                                  | 16 (40)<br>6 (15)<br>18 (45)<br>—                  |
| Время от начала заболевания до ауто-ТГСК, мес<br>Time from disease onset to auto-HSCT, months                                                                                                                                                                         | 18,5 (7–131)                                                                       | 19,5 (6–165)                                       |
| Число предшествующих линий терапии<br>Number of previous therapy lines                                                                                                                                                                                                | 2 (1–9)                                                                            | 2 (1–6)                                            |
| Длительность агранулоцитоза, дни<br>Agranulocytosis duration, days                                                                                                                                                                                                    | 8 (5–10)                                                                           | 7 (3–11)                                           |
| Длительность госпитализации, дни<br>Hospitalization duration, days                                                                                                                                                                                                    | 22 (17–49)                                                                         | 21 (17–32)                                         |
| Предшествующая ауто-ТГСК, n (%):<br>Prior auto-HSCT, n (%):<br>да<br>yes<br>нет<br>no                                                                                                                                                                                 | 10 (10,1)<br>89 (89,9)                                                             | 7 (17,5)<br>33 (82,5)                              |
| Лучевая терапия до ауто-ТГСК, n (%):<br>Radiation therapy before auto-HSCT, n (%):<br>да<br>yes<br>нет<br>no                                                                                                                                                          | 36 (36,4)<br>63 (63,6)                                                             | 11 (27,5)<br>29 (72,5)                             |
| Статус ответа перед ауто-ТГСК, n (%):<br>Response status before auto-HSCT, n (%):<br>полная ремиссия<br>complete remission<br>частичная ремиссия<br>partial remission<br>стабилизация<br>stabilization<br>очень хороший частичный ответ<br>very good partial response | 39 (39,4)<br>45 (45,45)<br>6 (6,06)<br>9 (9,09)                                    | 12 (30)<br>12 (30)<br>6 (15)<br>10 (25)            |

Окончание табл. 1

End of table 1

| Характеристика<br>Characteristic                                                                                      | Группа инфекционных осложнений (n = 99)<br>Infectious complications group (n = 99) | Группа контроля (n = 40)<br>Control group (n = 40) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Схема мобилизации гемопоэтических стволовых клеток, n (%):<br>Scheme of hematopoietic stem cells mobilization, n (%): |                                                                                    |                                                    |
| Г-КСФ<br>G-CSF                                                                                                        | 46 (46,5)                                                                          | 20 (50)                                            |
| циклофосфамид<br>cyclophosphamide                                                                                     | 20 (20,2)                                                                          | 11 (27,5)                                          |
| этопозид<br>etoposide                                                                                                 | 13 (13,1)                                                                          | —                                                  |
| высокодозная химиотерапия<br>high-dose chemotherapy                                                                   | 12 (12,12)                                                                         | 6 (15)                                             |
| Г-КСФ + плериксафор<br>G-CSF + plerixafor                                                                             | 7 (7,07)                                                                           | 3 (7,5)                                            |
| комбинированный метод<br>combination method                                                                           | 1 (1,01)                                                                           | —                                                  |
| Количество CD34 <sup>+</sup> , ×10 <sup>6</sup> /кг<br>Number of CD34 <sup>+</sup> , ×10 <sup>6</sup> /kg             | 2 (0,78–16)                                                                        | 2,58 (0,6–9,3)                                     |
| День начала лихорадки<br>Day of fever onset                                                                           | 5 (1–10)                                                                           | —                                                  |

**Примечание.** Ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

**Note.** Auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation; G-CSF — granulocyte colony-stimulating factor.

Таблица 2. Встречаемость мукозитов ротовой полости и желудочно-кишечного тракта в исследовании

Table 2. Prevalence of oral and gastrointestinal mucositis in the study

| Осложнение<br>Complication                                                       | Группа инфекционных осложнений (n = 99)<br>Infectious complications group (n = 99) | Группа контроля (n = 40)<br>Control group (n = 40) |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Мукозит ротовой полости, n (%):<br>Oral mucositis, n (%):                        | 53 (53,5)                                                                          | 19 (47,5)                                          |
| I степень<br>grade I                                                             | 24 (45,3)                                                                          | 12 (63,1)                                          |
| II степень<br>grade II                                                           | 23 (43,4)                                                                          | 6 (31,6)                                           |
| III степень<br>grade III                                                         | 4 (7,5)                                                                            | 1 (5,3)                                            |
| IV степень<br>grade IV                                                           | 2 (3,8)                                                                            | 0                                                  |
| Мукозит желудочно-кишечного тракта, n (%):<br>Gastrointestinal mucositis, n (%): | 33 (33,3)                                                                          | 6 (15)                                             |
| I степень<br>grade I                                                             | 16 (48,5)                                                                          | 2 (5)                                              |
| II степень<br>grade II                                                           | 6 (18,2)                                                                           | 2 (5)                                              |
| III степень<br>grade III                                                         | 9 (27,3)                                                                           | 2 (5)                                              |
| IV степень<br>grade IV                                                           | 2 (6)                                                                              | 0                                                  |

I и II степеней в равном соотношении. Мукозиты желудочно-кишечного тракта представлены диареей (табл. 2).

У большинства (n = 77 (77,8 %)) пациентов группы инфекционных осложнений развилась ФН со стерильными посевами крови. Бактериemia выявлена

у 21 (21,2 %) пациента: у 15 (71,5 %) больных бактериальная флора представлена грамположительными возбудителями, у 4 (19 %) — грамотрицательными бактериями, у 2 (9,5 %) пациентов выявлялась полимикробная инфекция. У 1 пациента выявлен вирус гриппа H1N1.

Сравнительная характеристика значений биомаркеров воспаления проводилась между 2 группами на 1, 3 и 7-й дни после инфузии стволовых клеток. Медианные уровни СРБ и ПКТ на 1-й день были выше в группе пациентов с инфекционными осложнениями, чем в группе контроля, различия оказались статистически значимыми. Так, медиана уровня СРБ на 1-й день составила 2,1 (0,1–71,1) мг/л в группе инфекционных осложнений, а в группе контроля – 1,5 (0,3–14,6) мг/л;  $p = 0,028$ . Уровень ПКТ на 1-й день был низким в абсолютном выражении в обеих группах, однако повышение в группе инфекционных осложнений было статистически значимым: 0,10 (0,02–1,08) нг/мл в группе инфекционных осложнений и 0,07 (0,02–0,346) нг/мл в группе контроля;  $p < 0,001$ . Значения ПСП на 1-е сутки после инфузии стволовых клеток не продемонстрировали значимой разницы между группами: медиана уровня ПСП в группе контроля достигла 159,5 (16,5–630) пг/мл, а в группе инфекционных осложнений – 177,5 (39,8–1022) пг/мл;  $p = 0,26$  (табл. 3).

На 3-й день получены данные о статистически значимых различиях между группами по всем 3 маркерам. У пациентов, перенесших инфекционные ослож-

нения, наблюдалось опережающее нарастание показателей: медиана СРБ достигла 9,9 (0,1–162,4) мг/л, существенно превышая таковую в группе контроля: 1,75 (0,2–30) мг/л;  $p < 0,001$ . Уровень ПКТ к 3-му дню также повысился в группе инфекции до 0,118 (0,02–8,02) нг/мл, в то время как в группе контроля оставался на уровне 0,076 (0,02–0,365) нг/мл. Уровень ПСП к 3-м суткам продемонстрировал медленный, но явный рост: медиана составила 234 (34,6–1480) пг/мл у пациентов группы инфекционных осложнений и 173,5 (74,8–1199) пг/мл в группе контроля ( $p = 0,006$ ). Таким образом, за 1–3 дня до времени наиболее часто возникающего дебюта лихорадки (5-й день) у пациентов с потенциально развивающимися осложнениями уже фиксировалось статистически значимое повышение уровня биомаркеров воспаления по сравнению с неинфицированными больными. Это может позволить рассматривать динамику уровней СРБ, ПКТ и ПСП как ранний предиктор грядущей инфекции (табл. 4).

На 7-е сутки после трансплантации уровни маркеров продолжали увеличиваться в обеих группах, отражая кумулятивное воспалительное воздействие в течение длительной нейтропении (табл. 5). В целом к концу 1-й недели после ауто-ТГСК все пациенты

**Таблица 3.** Сравнение уровней С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) и пресепсина (ПСП) между группой инфекционных осложнений и группой контроля на 1-й день после инфузии стволовых клеток

**Table 3.** Comparison of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and presepsin (PSP) levels between the infectious complications group and the control group on day 1 after stem cell infusion

| Маркер<br>Marker | Медиана в группе инфекционных осложнений<br>Median in the infectious complications group | Медиана в группе контроля<br>Median in the control group | $p$    | $n$ (группа инфекционных осложнений)<br>$n$ (infectious complications group) | $n$ (группа контроля)<br>$n$ (control group) |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| СРБ<br>CRP       | 2,1 мг/л<br>2.1 mg/L                                                                     | 1,5 мг/л<br>1.5 mg/L                                     | 0,028  | 99                                                                           | 40                                           |
| ПКТ<br>PCT       | 0,1 нг/мл<br>0.1 ng/mL                                                                   | 0,07 нг/мл<br>0.07 ng/mL                                 | <0,001 | 99                                                                           | 40                                           |
| ПСП<br>PSP       | 177,5 пг/мл<br>177.5 pg/mL                                                               | 159,5 пг/мл<br>159.5 pg/mL                               | 0,26   | 99                                                                           | 40                                           |

**Таблица 4.** Сравнение уровней С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) и пресепсина (ПСП) между группой инфекционных осложнений и группой контроля на 3-й день после инфузии стволовых клеток

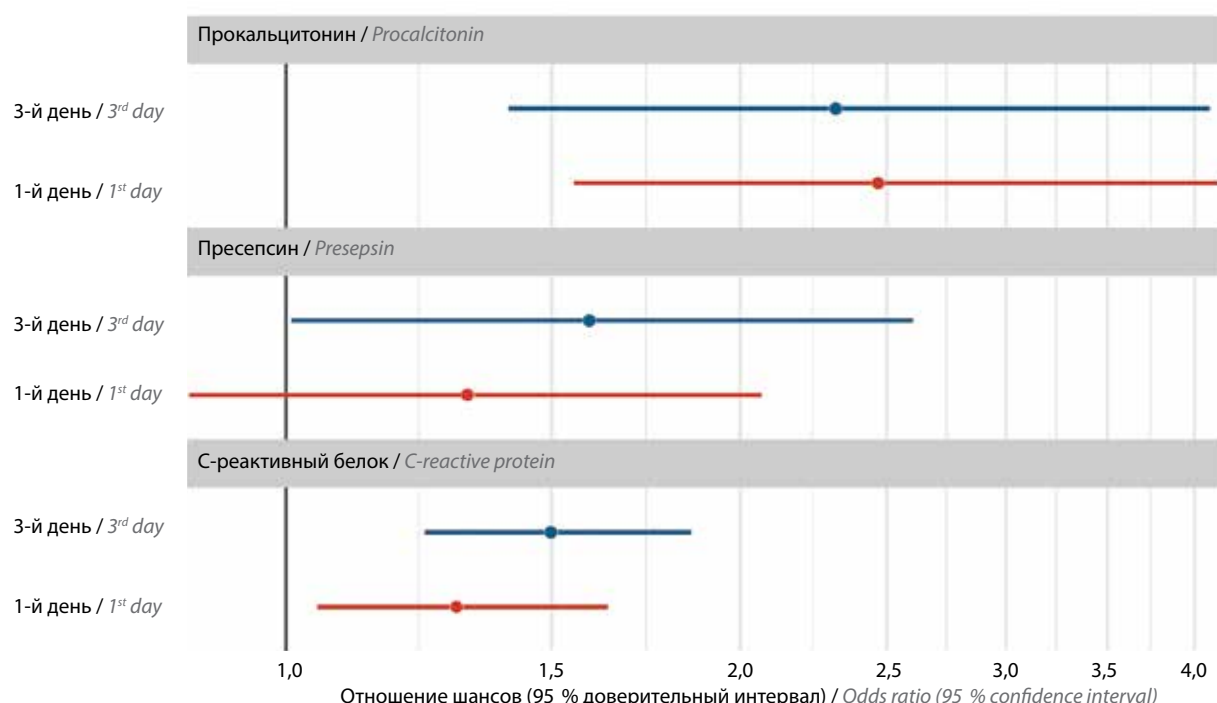
**Table 4.** Comparison of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and presepsin (PSP) levels between the infectious complications group and the control group on day 3 after stem cell infusion

| Маркер<br>Marker | Медиана в группе инфекционных осложнений<br>Median in the infectious complications group | Медиана в группе контроля<br>Median in the control group | $p$    | $n$ (группа инфекционных осложнений)<br>$n$ (infectious complications group) | $n$ (группа контроля)<br>$n$ (control group) |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| СРБ<br>CRP       | 9,9 мг/л<br>9.9 mg/L                                                                     | 1,75 мг/л<br>1.75 mg/L                                   | <0,001 | 94                                                                           | 36                                           |
| ПКТ<br>PCT       | 0,118 нг/мл<br>0.118 ng/mL                                                               | 0,076 нг/мл<br>0.076 ng/mL                               | <0,001 | 94                                                                           | 36                                           |
| ПСП<br>PSP       | 234 пг/мл<br>234 pg/mL                                                                   | 173,5 пг/мл<br>173.5 pg/mL                               | 0,006  | 94                                                                           | 36                                           |

**Таблица 5.** Сравнение уровней С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) и пресепсина (ПСП) между группой инфекционных осложнений и группой контроля на 7-й день после инфузии стволовых клеток

**Table 5.** Comparison of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and presepsin (PSP) levels between the infectious complications group and the control group on day 7 after stem cell infusion

| Маркер<br>Marker | Медиана в группе инфекционных осложнений<br>Median in the infectious complications group | Медиана в группе контроля<br>Median in the control group | p      | n (группа инфекционных осложнений)<br>n (infectious complications group) | n (группа контроля)<br>n (control group) |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| СРБ<br>CRP       | 69,6 мг/л<br>69.6 mg/L                                                                   | 34,35 мг/л<br>34.35 mg/L                                 | <0,001 | 99                                                                       | 40                                       |
| ПКТ<br>PCT       | 0,177 нг/мл<br>0.177 ng/mL                                                               | 0,111 нг/мл<br>0.111 ng/mL                               | <0,001 | 99                                                                       | 40                                       |
| ПСП<br>PSP       | 343 пг/мл<br>343 pg/mL                                                                   | 206 пг/мл<br>206 pg/mL                                   | <0,001 | 99                                                                       | 40                                       |



**Рис. 2.** Связь концентрации С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина, определяемых на 1-й и 3-й дни после инфузии стволовых клеток, с шансами развития лихорадки при увеличении концентрации маркера в 2 раза

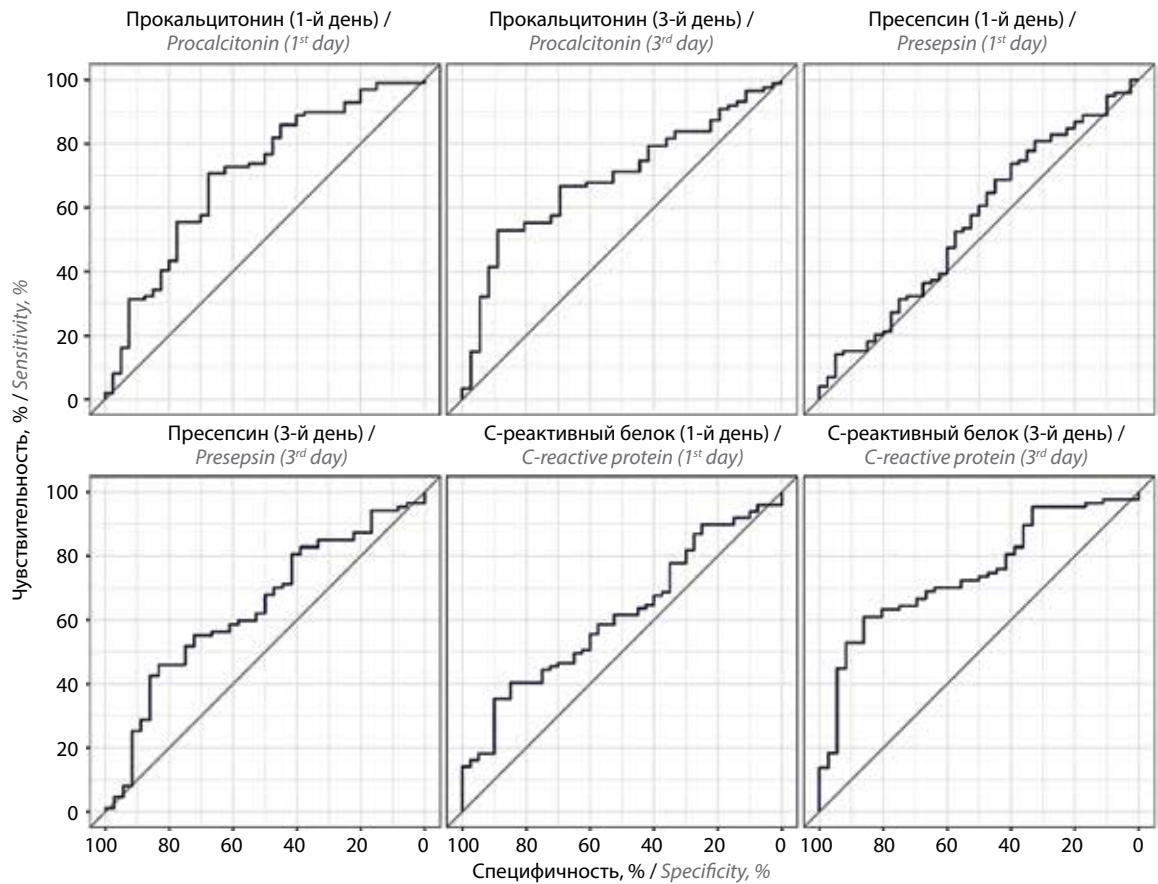
**Fig. 2.** The relationship between C-reactive protein, procalcitonin and presepsin concentration on the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> days after stem cell infusion and developing fever with a 2-fold increase in marker concentration

имели повышение уровней маркеров воспаления, но в группе инфекционных осложнений эти показатели были значимо выше.

Проводился анализ связи показателей СРБ, ПКТ и ПСП, определяемых в 1-й и 3-й дни, с риском развития лихорадки (рис. 2). Выявлено, что рост уровня СРБ в 2 раза в 1-й день в среднем увеличивает риск развития инфекционных осложнений в 1,3 раза (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,05–1,63) ( $p = 0,021$ ), а на 3-й день – в 1,59 раза (95 % ДИ 1,24–1,86) ( $p < 0,001$ ). Рост уровня ПКТ в 2 раза связан с увеличением шансов развития лихорадки в 2,47 раза на 1-й день (95 % ДИ 1,55–4,15) ( $p < 0,001$ ) и в 2,31 раза на 3-й день (95 % ДИ

1,4–4,1) ( $p = 0,002$ ). ПСП не продемонстрировал статистически значимой ассоциации с шансом развития инфекции ни в 1-й, ни в 3-й дни: отношение шансов для роста уровня маркера в 2 раза на 1-й день составило 1,32 (95 % ДИ 0,86–2,07) ( $p = 0,209$ ). На 3-й день наблюдалась небольшая тенденция в статистически значимой ассоциации в 1,59 раза при росте маркера в 2 раза (95 % ДИ 1,01–2,6) ( $p = 0,054$ ).

Проведен ROC-анализ для оценки точности модели (рис. 3). AUC для СРБ составила 0,62 (95 % ДИ 0,52–0,72) на 1-й день и 0,75 (95 % ДИ 0,66–0,84) на 3-й день. AUC для концентрации ПКТ на 1-й день составила 0,71 (95 % ДИ 0,61–0,8), на 3-й день – 0,7 (95 % ДИ



**Рис. 3.** Результаты ROC-анализа уровней С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина, определяемых на 1-й и 3-й дни после инфузии стволовых клеток, в качестве предикторов развития лихорадки  
**Fig. 3.** ROC analysis of C-reactive protein, procalcitonin and presepsin levels on days 1 and 3 after stem cell infusion as predictors of fever development

**Таблица 6.** Пороговые концентрации С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) и пресепсина (ПСП) в качестве предикторов развития лихорадки  
**Table 6.** Threshold concentrations of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and presepsin (PSP) as predictors of fever development

| Биомаркер воспаления<br>Inflammatory biomarker | Порог<br>Threshold level   | Чувствительность<br>(95 % доверительный интервал), %<br>Sensitivity (95 % confidence interval), % | Специфичность<br>(95 % доверительный интервал), %<br>Specificity (95 % confidence interval), % |
|------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-й день<br>1 <sup>st</sup> day                |                            |                                                                                                   |                                                                                                |
| СРБ<br>CRP                                     | 4,05 мг/л<br>4.05 mg/L     | 40,4 (30,7–50,7)                                                                                  | 85 (70,2–94,3)                                                                                 |
| ПКТ<br>PCT                                     | 0,08 нг/мл<br>0.08 ng/mL   | 70,7 (60,7–79,4)                                                                                  | 67,5 (50,9–81,4)                                                                               |
| ПСП<br>PSP                                     | 139,5 пг/мл<br>139.5 pg/mL | 73,7 (63,9–82,1)                                                                                  | 40 (24,9–56,7)                                                                                 |
| 3-й день<br>3 <sup>rd</sup> day                |                            |                                                                                                   |                                                                                                |
| СРБ<br>CRP                                     | 6,25 мг/л<br>6.25 mg/L     | 60,9 (49,9–71,2)                                                                                  | 86,1 (70,5–95,3)                                                                               |
| ПКТ<br>PCT                                     | 0,11 нг/мл<br>0.11 ng/mL   | 52,9 (41,9–63,7)                                                                                  | 88,9 (73,9–96,9)                                                                               |
| ПСП<br>PSP                                     | 240,5 пг/мл<br>240.5 pg/mL | 46 (35,2–57)                                                                                      | 83,3 (67,2–93,6)                                                                               |

Таблица 7. Концентрация маркеров воспаления в зависимости от наличия bacteriemia у пациентов группы инфекционных осложнений  
Table 7. Inflammation biomarkers concentration depending on the presence of bacteremia in patients with infectious complications

| Биомаркер<br>Biomarker                   | Концентрация<br>Concentration                      |                                                      | p    |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------|
|                                          | Нет бактериемии<br>Without bacteremia              | Есть бактериемия<br>With bacteremia                  |      |
| 1-й день<br>1 <sup>st</sup> day          |                                                    |                                                      |      |
| С-реактивный белок<br>C-reactive protein | 1,95 (0,3–60,2) мг/л<br>1.95 (0.3–60.2) mg/L       | 2,75 (0,1–71,1) мг/л<br>2.75 (0.1–71.1) mg/L         | 0,89 |
| Прокальцитонин<br>Procalcitonin          | 0,108 (0,02–1,08) нг/мл<br>0.108 (0.02–1.08) ng/mL | 0,1 (0,031–0,206) нг/мл<br>0.1 (0.031–0.206) ng/mL   | 0,14 |
| Пресепсин<br>Presepsin                   | 175,5 (39,8–1022) пг/мл<br>175.5 (39.8–1022) pg/mL | 181,5 (105–934) пг/мл<br>181.5 (105–934) pg/mL       | 0,56 |
| 3-й день<br>3 <sup>rd</sup> day          |                                                    |                                                      |      |
| С-реактивный белок<br>C-reactive protein | 9,9 (0,336–101,9) мг/л<br>9.9 (0.336–101.9) mg/L   | 9,95 (0,1–162,4) мг/л<br>9.95 (0.1–162.4) mg/L       | 0,65 |
| Прокальцитонин<br>Procalcitonin          | 0,123 (0,02–8,02) нг/мл<br>0.123 (0.02–8.02) ng/mL | 0,107 (0,06–0,356) нг/мл<br>0.107 (0.06–0.356) ng/mL | 0,74 |
| Пресепсин<br>Presepsin                   | 232 (24,6–1480) пг/мл<br>232 (24.6–1480) pg/mL     | 261 (102–849) пг/мл<br>261 (102–849) pg/mL           | 0,5  |

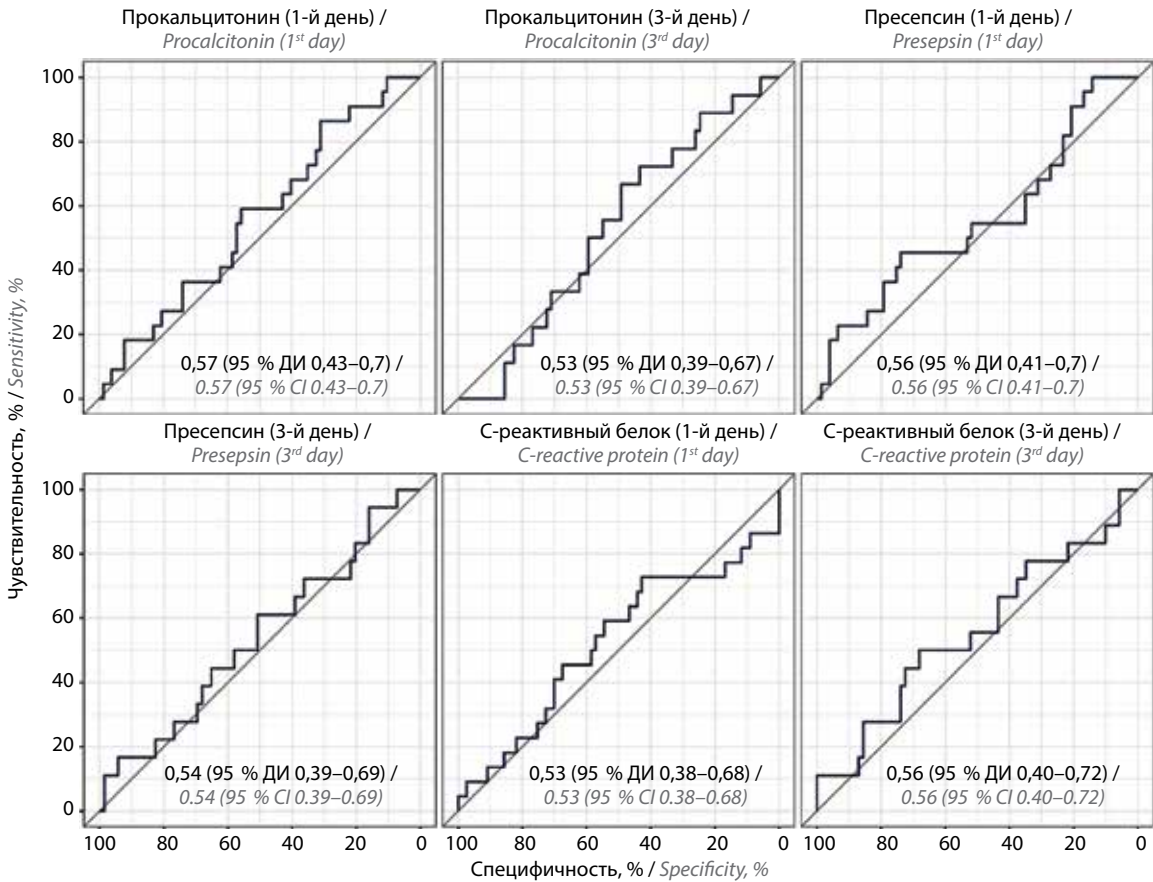


Рис. 4. Результаты ROC-анализа уровней С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина в качестве предикторов развития bacteriemia у пациентов группы инфекционных осложнений. ДИ – доверительный интервал  
Fig. 4. ROC analysis of C-reactive protein, procalcitonin and presepsin levels as predictors of bacteremia development in patients with infectious complications. CI – confidence interval

0,6–0,79). AUC для ПСП в качестве предиктора развития лихорадки составила 0,56 (95 % ДИ 0,45–0,66) на 1-й день и 0,64 (95 % ДИ 0,53–0,75) на 3-й.

Для оценки способности биомаркеров предсказывать развитие инфекционного осложнения проведен анализ их чувствительности и специфичности. Лучшие результаты продемонстрировал ПКТ: по результатам анализа оптимальным порогом для данного маркера на 3-й день оказался уровень 0,11 нг/мл (табл. 6). При превышении этого значения вероятность развития ФН резко возрастала: в 9 раз (95 % ДИ 3,23–32,1) ( $p < 0,001$ ).

Специфичность данного уровня ПКТ составила 88,9 %, что означает высокую точность подтверждения: у большинства пациентов без инфекции уровень ПКТ оставался  $< 0,11$  нг/мл. Чувствительность ПКТ, в свою очередь, составила 52,9 %, т.е. примерно у половины пациентов с инфекцией уровень ПКТ превышал пороговое значение к 3-му дню.

Также на 3-й день концентрация ПКТ  $> 0,11$  нг/мл была ассоциирована с высокой положительной прогностической ценностью (ППЦ) – 92 (95 % ДИ 80,8–97,8). Отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ), в свою очередь, составила 43,8 % (95 % ДИ 32,2–55,9).

Концентрация ПКТ на 1-й день  $> 0,08$  нг/мл была связана с увеличением вероятности развития лихорадки в 5 раз (95 % ДИ 2,31–11,4) ( $p < 0,001$ ), при этом чувствительность данного значения была выше, чем на 3-й день, и составила 70,7 % (95 % ДИ 60,7–79,4), но специфичность была ниже – 67,5 % (95 % ДИ 50,9–81,4). ППЦ для данной концентрации ПКТ составила 84,3 % (95 % ДИ 74,7–91,4), ОПЦ – 48,2 % (95 % ДИ 34,7–62).

Пороговый уровень СРБ на 1-й день составил 4,05 мг/л и был ассоциирован с увеличением шанса развития лихорадки в 3,84 раза (95 % ДИ 1,57–10,9) ( $p = 0,006$ ). Значение СРБ, несколько превышающее референсное на 3-й день, соотносилось с увеличением риска развития лихорадки практически в 10 раз. Однако уровень СРБ при достаточно высокой специфичности продемонстрировал относительно низкую чувствительность. При этом ППЦ на 1-й день составила 87 % (95 % ДИ 73,7–95,1), ОПЦ – 36,6 % (95 % ДИ 26,8–47,2). На 3-й день прогностическая ценность маркера при концентрации несколько выше референсных значений достигла 91,4 % (95 % ДИ 81–97,1) для ППЦ и 47,7 % (95 % ДИ 35,1–60,5) для ОПЦ.

Пресепсин в плане предсказания развития лихорадки не превосходил традиционные маркеры. Отмечено увеличение вероятности развития лихорадки в 1,87 раза (95 % ДИ 0,86–4,06) ( $p = 0,113$ ) при росте концентрации ПСП  $> 139,5$  пг/мл на 1-й день. ППЦ данного результата составила 75,3 % (95 % ДИ 65,5–83,5), ОПЦ – 38,1 % (95 % ДИ 23,6–54,4). Рост уровня ПСП на 3-й день  $> 240,5$  пг/мл был ассоциирован с увеличением шансов развития ФН в 4,26 раза (95 % ДИ

1,7–12,3) ( $p = 0,004$ ). ППЦ составила 87 % (95 % ДИ 73,7–95,1), ОПЦ – 39 % (95 % ДИ 28–50,8).

Таким образом, ранний ПКТ-тест дает важную информацию о риске инфекций: если на 3-й день после трансплантации уровень ПКТ остается очень низким, вероятность тяжелого инфекционного осложнения невысокая, а вот его существенное повышение служит тревожным сигналом.

Дополнительно проведен анализ связи бактериемии с динамикой биомаркеров. В группе с инфекционными осложнениями у 21 пациента выявлена бактериемия, у остальных 77 больных посевы крови были стерильными. При сравнении динамики уровней СРБ, ПКТ и ПСП между данными подгруппами не выявлено статистически значимых различий: повышение уровня маркеров было сопоставимым у больных с доказанной бактериемией и клинической инфекцией без выделенного патогена (табл. 7).

Результаты анализа ROC-кривой также показали, что на основании имеющихся данных и числа больных применение биомаркеров воспаления в качестве моделей определения бактериемии обладает неудовлетворительной прогностической силой. ROC-кривые стремятся к диагональной линии, что свидетельствует о нецелесообразности использования СРБ, ПКТ и ПСП для прогнозирования бактериемии (рис. 4).

Таким образом, реакция биомаркеров отражает наличие воспалительного инфекционного процесса независимо от факта выделения возбудителя. Практически это означает, что отсутствие роста бактерий в посевах не должно вводить в заблуждение: при нарастающей концентрации биомаркеров следует продолжать рассматривать состояние пациента как вероятное инфекционное осложнение и проводить соответствующие лечебно-диагностические мероприятия.

## Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют важность динамического мониторинга биомаркеров воспаления у пациентов, перенесших ауто-ТГСК, для раннего прогнозирования инфекционных осложнений и оптимизации последующего лечения. Уже через 24 ч после трансплантации, т.е. еще до развития нейтропении, в соответствующей группе пациентов отмечалось опережающее повышение уровней СРБ и ПКТ по сравнению с больными группы контроля. Это может отражать ранний ответ организма на вероятную инфекцию или начальную бактериальную транслокацию через поврежденные слизистые оболочки (например, при мукозите). Несмотря на количественно небольшую разницу, эта тенденция значима и согласуется с данными литературы о том, что биомаркеры способны предвосхитить клинические проявления инфекции у иммунокомпрометированных пациентов [21, 41].

К 3-му дню после трансплантации различия по всем исследуемым биомаркерам становятся отчетливыми, что совпадает по времени с развитием агранулоцитоза.

Известно, что медианное время наступления нейтропнической лихорадки после ВДХТ составляет около 5 дней; таким образом, измерение уровней СРБ, ПКТ и ПСП на 3-й день посттрансплантационного периода позволяет получить прогностическую информацию за 2 дня до ожидаемого начала ФН. В нашем исследовании именно отметка 3-го дня показала наибольшую ценность: у пациентов с грядущей инфекцией наблюдались существенно более высокие уровни маркеров, тогда как у пациентов без инфекции показатели оставались низкими. Это ключевое наблюдение указывает на возможность ранней стратификации риска: кого из трансплантированных пациентов следует взять под усиленное наблюдение в течение следующих нескольких суток.

Наибольшую специфичность в плане предсказания инфекции продемонстрировал ПКТ. Хотя абсолютные уровни ПКТ в первые дни оставались низкими, даже небольшое превышение порогового уровня 0,11 нг/мл к 3-м суткам существенно ассоциировалось с дальнейшим развитием лихорадки. ПКТ, как отмечалось, — достаточно специфичный маркер именно бактериальной инфекции, и его низкий уровень практически исключает тяжелый бактериальный сепсис [30].

Полученные факты в контексте ПКТ и его связи с развитием инфекции у пациентов с агранулоцитозом имеют практическую значимость. Например, если на 3-й день после ауто-ТГСК у больного в анализах определяется нейтропения, но уровень ПКТ  $<0,11$  нг/мл, а также отсутствуют другие признаки инфекции, можно с большой долей уверенности продолжить наблюдение без назначения антибиотиков, ограничившись профилактическими мерами. С другой стороны, даже умеренный рост уровня ПКТ на фоне отсутствия явных симптомов должен насторожить врача. В стандартной практике трансплантационных центров назначение антибиотиков при нейтропении обычно привязано к появлению лихорадки, но, как показывают полученные нами данные, биомаркер может сигнализировать об инфекции до подъема температуры. Теоретически это открывает возможность для превентивного назначения антибиотиков: если на 3-й день наблюдается значимое увеличение ПКТ, можно рассмотреть более раннее начало эмпирической антибиотикотерапии, не дожидаясь клинической манифестации, особенно у пациентов группы высокого риска. Такой подход требует подтверждения в проспективных исследованиях, однако в отдельных центрах уже предпринимаются попытки использовать ПКТ-ориентированные стратегии ведения нейтропенической лихорадки [24–26].

Конечно, в клинической практике желательна высокая ОПЦ: она подразумевает, что ложноотрицательные результаты сводятся к минимуму. Однако умеренная или низкая ОПЦ, как в случае результата ПКТ, может быть приемлема в наших обстоятельствах, так как диагностика проводится при достаточно низких значениях маркера.

Роль СРБ в прогнозировании инфекций оказалась менее специфичной. Тем не менее данный биомаркер подтвердил полезность как чувствительный ранний тест: увеличение его уровня наблюдалось практически у всех пациентов с инфекцией и начиналось вскоре после трансплантации. Хотя сами по себе значения СРБ на 1-й и 3-й дни невелики, важно отслеживать тренд: при стабильно невысоком уровне СРБ риск серьезной инфекции минимален, тогда как его ускоренный рост — повод для настороженности. Известно, что даже у пациентов без лихорадки уровень СРБ при химиоиндуцированной нейтропении может расти, отражая таким образом синтез в ответ на провоспалительные цитокины [18]. Однако у инфицированных пациентов рост уровня СРБ опережал и превышал таковой у неинфицированных, что позволяет использовать данный маркер как часть прогностической модели. Конечно, специфичность СРБ ниже, чем ПКТ. Уровень СРБ повышается при любых воспалительных процессах. Тем не менее именно из-за универсальности и относительно невысокой цены теста СРБ остается незаменимым индикатором для мониторинга состояния тяжелобольных: если уровень СРБ не растет, скорее всего, ничего опасного не происходит, а вот любое существенное повышение требует внимания. В сочетании с ПКТ это дает оптимальный баланс: СРБ чувствителен к малейшим отклонениям, а ПКТ помогает понять их природу.

Пресепсин, будучи относительно новым маркером, продемонстрировал интересные особенности. Во-первых, повышение его уровня в первые дни было не столь выраженным, как у СРБ и ПКТ, что может быть связано с крайне низким исходным уровнем и, возможно, требованием наличия достаточной бактериальной нагрузки для высвобождения значимого количества биомаркера. Однако уже к 3-му дню различия между группами стали значимыми. Это может быть свидетельством того, что даже в условиях агранулоцитоза иммунная система способна синтезировать ПСП при наличии инфекции. Это подтверждает гипотезу о том, что источником ПСП могут быть не только нейтрофилы, но и другие клетки — вероятно, тканевые макрофаги или моноциты [42]. Таким образом, опасения, что при нейтропении ПСП не будет показательным маркером, не подтвердились — он повышается, хотя, возможно, и несколько позже.

Отсутствие связи биохимических маркеров воспаления с бактериемией подчеркивает, что биомаркеры могут рассматриваться как самостоятельные критерии инфекции наряду с клиническими и микробиологическими. Часто у онкогематологических пациентов возбудитель идентифицировать не удается: в нашем исследовании более 70 % эпизодов ФН — без выделения патогена. В таких случаях именно динамика биомаркеров воспаления и общее состояние пациента могут лежать в основе принятия решений. Повышенные уровни СРБ, ПКТ и ПСП подтверждают наличие

инфекционного процесса даже при отрицательных посевах, позволяя продолжать антибактериальную терапию. С другой стороны, если все культуры стерильны, а маркеры быстро нормализуются, можно предположить, что эпизод лихорадки носил неинфекционный характер (например, синдром высвобождения цитокинов), и избежать избыточной антибиотикотерапии. Таким образом, информация о биомаркерах должна интерпретироваться комплексно: в динамике, во взаимосвязи друг с другом и клиническими данными.

Выводы из нашего исследования могут быть непосредственно внедрены в клиническую практику отделений трансплантации костного мозга. Во-первых, целесообразно включить в стандарт наблюдения ежедневный мониторинг уровня ПКТ у пациентов, получающих ВДХТ с ауто-ТГСК. Такой мониторинг не требует больших ресурсов: современные экспресс-анализаторы позволяют получать результаты в течение 1 ч, но полученная информация может помочь в клинической интерпретации. Во-вторых, мы рекомендуем обязательное измерение уровня ПКТ на 3-й день после инфузии гемопоэтических стволовых клеток. Полученное значение поможет стратифицировать риск: уровень ПКТ  $>0,11$  нг/мл указывает на высокую вероятность инфекционного осложнения. Таких пациентов следует особенно тщательно курировать: проводить детальный осмотр, в некоторых ситуациях превентивно назначить антибактериальные препараты, расширить мониторинг. Если уровень ПКТ продолжает расти в динамике даже без лихорадки, это серьезный повод для начала диагностики: обследовать пациента на скрытые очаги инфекции (придаточные пазухи носа, центральный венозный катетер и др.). Внедрение таких подходов основано на доказанных нами фактах и направлено на улучшение исходов: раннее начало лечения у тех, кто в нем нуждается, и отказ от ненужной терапии у тех, кто, вероятно, не инфицирован.

Конечно, использование биомаркеров не отменяет и не заменяет стандартных методов диагностики. «Золотым стандартом» остаются идентификация возбудителя и подтверждение источника инфекции. Тем не менее в динамичной ситуации развития ФН, когда счет идет на часы, биохимические маркеры воспаления дают важную и опережающую информацию. Крайне перспективным видится комплексный подход, включающий анализ нескольких маркеров воспаления [7, 10, 15, 17]. Возможно, в будущем появятся новые

маркеры или молекулярные сигнатуры, позволяющие еще точнее предсказывать инфекционные осложнения. Но и существующие биомаркеры при грамотном использовании могут значимо повысить качество ведения пациентов.

Наше исследование проводилось на достаточно однородной группе — пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями после ауто-ТГСК. Больные после аллогенной трансплантации в исследование не включались. Полученные результаты, таким образом, напрямую применимы прежде всего к аналогичным когортам. Отдельно не изучалась вирусная и грибковая этиология инфекционных осложнений. В нашем исследовании только у 1 пациента диагностирован вирус гриппа, подтвержденный результатами мазков со слизистых оболочек, и у 1 пациента диагностирована пневмоцистная пневмония по данным томографии и бактериологических посевов бронхоальвеолярного лаважа. Влияние вирусных инфекций или инвазивных микозов на уровни СРБ, ПКТ и ПСП требует дальнейшего изучения. Тем не менее в практическом плане при ФН врач, как правило, проводит комплексную терапию всех возможных патогенов, поэтому общий факт наличия инфекции важнее, чем ее природа на начальном этапе. Еще одно ограничение — отсутствие строгого протокола, регламентирующего решение о начале приема антибиотиков на основании маркеров: исследование носило наблюдательный характер. Перспективным шагом было бы проведение рандомизированного исследования, где терапевтическая тактика (раннее начало/отмена антибиотиков) определялась бы уровнями биомаркеров, а именно ПКТ, что позволило бы напрямую оценить влияние биомаркеров на исходы.

### Заключение

Сложность прогнозирования инфекционных осложнений у пациентов после ВДХТ с ауто-ТГСК остается актуальной проблемой в терапии злокачественных лимфом и плазмоклеточных опухолей. Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую клиническую ценность биомаркеров воспаления в данной когорте больных. Оптимальной тактикой представляется комплексный подход, предполагающий динамическую оценку уровня нескольких биомаркеров (прежде всего ПКТ и СРБ) в сочетании с клиническими, микробиологическими и радиологическими данными для ранней диагностики инфекционных осложнений.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Passweg J.R., Baldomero H., Ciceri F. et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2022. CAR-T activity continues to grow; transplant activity has slowed: a report from the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2024;59(6):803–12. DOI: 10.1038/s41409-024-02248-9
2. Yeshurun M., Rozovski U., Shargian L. et al. Infection prevention practices among EBMT hematopoietic cell transplant centers: the EBMT Infectious Disease Working Party survey. *Bone Marrow Transplant* 2023;58(4):414–23. DOI: 10.1038/s41409-023-01916-6
3. Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Спектр и этиология инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами на этапах индукции и консолидации ремиссии. *Гематология и трансфузиология* 2017;62(1):9–15. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-9-15  
Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. Spectrum and epidemiology of infection complications in patients with acute myeloid leukemia during induction and consolidation chemotherapy. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2017;62(1):9–15. (In Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-9-15
4. Signorelli J., Zimmer A., Liewer S. et al. Incidence of febrile neutropenia in autologous hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients on levofloxacin prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 2020;22(2):e13225. DOI: 10.1111/tid.13225
5. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A. et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;4(52):e56–93. DOI: 10.1093/cid/cir073
6. Gill J., Busca A., Cinatti N. et al. Bacterial bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: etiology, risk factors and outcome in a single-center study. *Microorganisms* 2023;11(3):742. DOI: 10.3390/microorganisms11030742
7. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;3(69):89–95. DOI: 10.1067/mcp.2001.113989
8. Lehrnbecher T., Robinson P., Fisher B. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol* 2017;35(18):2082–94. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.7017
9. Ho K.M., Lipman J. An update on C-reactive protein for intensivists. *Anaesth Intensive Care* 2009;2(37):234–41. DOI: 10.1177/0310057X0903700217
10. Simon L., Gauvin F., Amre D.K. et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Clin Infect Dis* 2005;9(40):1386–8]. *Clin Infect Dis* 2004;2(39):206–17. DOI: 10.1086/421997
11. De Oliveira V.M., Moraes R.B., Stein A.T., Wendland E.M. Accuracy of C-reactive protein as a bacterial infection marker in critically immunosuppressed patients: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2017;42:129–37. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.07.025
12. Sbrana A., Torchio M., Comolli G. et al. Use of procalcitonin in clinical oncology: a literature review. *New Microbiol* 2016;3(39):174–80.
13. Korpelainen S., Intke C., Hämäläinen S. et al. Soluble CD14 as a diagnostic and prognostic biomarker in hematological patients with febrile neutropenia. *Dis Markers* 2017;2017:9805609. DOI: 10.1155/2017/9805609
14. Velissaris D., Zareifopoulos N., Karamouzou V. et al. Presepsin as a diagnostic and prognostic biomarker in sepsis. *Cureus* 2021;5(13):e15019. DOI: 10.7759/cureus.15019
15. Verlinden A., De Vroey V., Roelant E. et al. Comparison of the power of procalcitonin and C-reactive protein to differentiate between different etiologies of febrile neutropenia in patients with prolonged profound neutropenia. *Blood* 2017;130(Suppl 1):3221. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl\_1.3221.3221
16. Lu B., Zhang Y., Li C. et al. The utility of presepsin in diagnosis and risk stratification for the emergency patients with sepsis. *Am J Emerg Med* 2018;8(36):1341–5. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.12.038
17. Meisner M., Tschakowsky K., Palmaers Th. Procalcitonin and CRP in septic shock: inflammatory parameters with different kinetics. *Intensive Care Med* 1996;22(S1):s13. DOI: 10.1007/BF01921187
18. Pepys M.B., Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update [published correction appears in *J Clin Invest* 2003;112(2):299]. *J Clin Invest* 2003;111(12):1805–12. DOI: 10.1172/JCI18921
19. Póvoa P., Souza-Dantas V.C., Soares M., Salluh J.F. C-reactive protein in critically ill cancer patients with sepsis: influence of neutropenia. *Critical Care* 2011;15(3):R129. DOI: 10.1186/cc10242
20. Saarinen U.M., Strandjord S.E., Warkentin P.I. et al. Differentiation of presumed sepsis from acute graft-versus-host disease by C-reactive protein and serum total IgE in bone marrow transplant recipients. *Transplantation* 1987;4(44):540–6. DOI: 10.1097/00007890-198710000-00017
21. Póvoa P., Coelho L., Dal-Pizzol F. et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Med* 2023;2(49):142–53. DOI: 10.1007/s00134-022-06956-y
22. Kollu V., Mott S.L., Dozeman L. 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
23. 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;61(11):2708–13. DOI: 10.1080/10428194.2020.1779253
24. Morgan J.E., Phillips B. PAnTher Cub: procalcitonin-guided antibiotic therapy for febrile neutropenia in children and young people with cancer – a single-arm pilot study. *BMJ Paediatr Open* 2022;6(1):e001339. DOI: 10.1136/bmjpo-2021-001339
25. Waldron C.A., Pallmann P., Schoenbuchner S. et al. Procalcitonin-guided duration of antibiotic treatment in children hospitalised with confirmed or suspected bacterial infection in the UK (BATCH): a pragmatic, multicentre, open-label, two-arm, individually randomised, controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2025;9(2):121–30. DOI: 10.1016/S2352-4642(24)00306-7
26. Rhee C. Using procalcitonin to guide antibiotic therapy. *Open Forum Infect Dis* 2016;4(1):ofw249. DOI: 10.1093/ofid/ofw249
27. Shan M., Shen D., Song T. et al. The clinical value of procalcitonin in the neutropenic period after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol* 2022;13:843067. DOI: 10.3389/fimmu.2022.843067
28. Moustafa R., Albouni T., Aziz G. The role of procalcitonin and presepsin in the septic febrile neutropenia in acute leukemia patients. *PLoS One* 2021;16(7):e0253842. DOI: 10.1371/journal.pone.0253842
29. Robinson J.O., Lamoth F., Bally F. et al. Monitoring procalcitonin in febrile neutropenia: what is its utility for initial diagnosis of infection and reassessment in persistent fever? *PLoS One* 2011;6(4):e18886. DOI: 10.1371/journal.pone.0018886
30. Jimeno A., García-Velasco A., del Val O. et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer* 2004;11(100):2462–9. DOI: 10.1002/cncr.20275
31. Wu C.W., Wu J.Y., Chen C.K. et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2015;23(10):2863–72. DOI: 10.1007/s00520-015-2650-8

32. Memar M.Y., Baghi H.B. Presepsin: a promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomed Pharmacother* 2019;111:649–56. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.124
33. Chenevier-Gobeaux C., Borderie D., Weiss N. et al. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clin Chim Acta* 2015;450:97–103. DOI: 10.1016/j.cca.2015.06.026
34. Nakamura M., Takeuchi T., Naito K. et al. Early elevation of plasma soluble CD14 subtype, a novel biomarker for sepsis, in a rabbit cecal ligation and puncture model. *Crit Care* 2008;12(Suppl 2):194. DOI: 10.1186/cc6415
35. Cerasi S., Leardini D., Lisanti N. et al. The role of presepsin in pediatric patients with oncological and hematological diseases experiencing febrile neutropenia [published correction appears in *Sci Rep* 2023;13(1):10356]. *Sci Rep* 2023;13(1):6464. DOI: 10.1038/s41598-023-33094-2
36. Макарова П.М., Галстян Г.М., Кречетова А.В. и др. Диагностическое и прогностическое значение пресепсина при септическом шоке у онкогематологических больных в состоянии агранулоцитоза. Материалы МНОАР, 2014. Makarova P.M., Galstyan G.M., Krechetova A.V. et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in septic shock in oncohematological patients with agranulocytosis. Materials of the MSSAR, 2014. (In Russ.).
37. Stoma I., Karpov I., Uss A. et al. Diagnostic value of sepsis biomarkers in hematopoietic stem cell transplant recipients in a condition of high prevalence of gram-negative pathogens. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017;10(1):15–21. DOI: 10.1016/j.hemonc.2016.09.002
38. The BMT data book: including cellular therapy. Eds.: Munker R., Hildebrandt G.C., Lazarus H.M. et al. 3<sup>rd</sup> edn. Cambridge University Press, 2013. 560 p.
39. Сакаева Д.Д., Курмуков И.А., Орлова Р.В., Шабаетова М.М. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2020;10(3s2):60–6. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-39 Sakaeva D.D., Kurmukov I.A., Orlova R.V., Shabaeva M.M. Practical recommendations for the diagnosis and treatment of febrile neutropenia. *Zlokachestvennye opukholi: prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Recommendations 2020;10(3s2):60–6. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-39*
40. Klastersky J., de Naurois J., Rolston K. et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v111–8. DOI: 10.1093/annonc/mdw325
41. Niehues T. C-reactive protein and other biomarkers – the sense and non-sense of using inflammation biomarkers for the diagnosis of severe bacterial infection. *LymphoSign Journal* 2018;5(2):35–47. DOI: 10.14785/lymphosign-2018-0001
42. Arai Y., Mizugishi K., Nonomura K. et al. Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of presepsin. *J Infect Chemother* 2015;21(8):564–9. DOI: 10.1016/j.jiac.2015.04.011

#### Вклад авторов

Ю.Н. Дубинина: разработка концепции и методологии исследования, проведение исследования, контроль и анализ данных, работа с программным обеспечением, визуализация данных, написание текста статьи;  
В.О. Саржевский: разработка концепции и методологии исследования, проведение исследования, работа с программным обеспечением, анализ полученных данных, редактирование текста статьи;  
В.Я. Мельниченко, Н.Е. Мочкин: проведение исследования, редактирование и окончательное одобрение текста статьи.

#### Authors' contributions

Yu.N. Dubinina: concept and methodology development, conducting research, data control and analysis, working with software, data visualization, article writing;  
V.O. Sarzhevskiy: concept and methodology development, conducting research, working with software, data analysis, article editing;  
V.Ya. Melnichenko, N.E. Mochkin: conducting research, article editing, final article approval.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Н. Дубинина / Yu.N. Dubinina: <https://orcid.org/0000-0002-2940-1823>  
В.О. Саржевский / V.O. Sarzhevskiy: <https://orcid.org/0000-0001-7164-6595>  
В.Я. Мельниченко / V.Ya. Melnichenko: <https://orcid.org/0000-0002-6728-6264>  
Н.Е. Мочкин / N.E. Mochkin: <https://orcid.org/0000-0001-5622-0828>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 02.06.2025. Принята к публикации: 17.06.2025. Опубликовано онлайн: 08.09.2025.

Article submitted: 02.06.2025. Accepted for publication: 17.06.2025. Published online: 08.09.2025.