

Пресепсин как маркер инфекционных осложнений высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у больных злокачественными лимфомами

Дубинина Ю.Н., Саржевский В.О., Мельниченко В.Я., Мочкин Н.Е, Смирнова Е.Г., Колесникова Д.С., Банникова А.Е.

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты со злокачественными лимфомами (ЗЛ), являющиеся кандидатами для проведения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК), находятся в группе высокого риска развития инфекционных осложнений (ИО). Смертность от инфекционных осложнений при проведении трансплантации по разным данным составляет от 12% до 42% [1]. Поэтому разработка моделей раннего прогноза инфекционных осложнений ВДХТ с ауто-ТГСК приобретает особую актуальность.

ЦЕЛЬ

Определение диагностической и прогностической ценности пресепсина (ПСП), прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка (С-РБ) как маркеров инфекции у больных ЗЛ при проведении ВДХТ с ауто-ТГСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ПСП, ПКТ и С-РБ исследовали в день госпитализации (ДГ), в Д+1, в Д+3, в Д+7 и Д+13. При возникновении у пациента нейтропенической лихорадки (НЛ) маркеры определялись в дебюте, через 6 часов после виража лихорадки и на 2, 3, 4 дни после ее возникновения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 100 пациентов: лимфома Ходжкина - 41, неходжкинские лимфомы – 27, множественная миелома – 32; женщины – 51, мужчины – 49. Медиана возраста составила 41 год (18–66 лет). Кондиционирование проводилось по схемам CBV (ломустин, циклофосфамид, этопозид), BEAM (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан), BeEAC (бендамустин, циклофосфамид, цитарабин, этопозид), мелфалан х 200. В зависимости от наличия ИО, больные были разделены на 2 группы: 1 группа – пациенты без инфекционных осложнений (n = 31), 2 группа – пациенты с инфекционными осложнениями (НЛ, синдром системной воспалительной реакции, сепсис) (n = 69). Медиана возникновения НЛ составила 5,5 дней.

У 53 пациентов бактериальные посевы роста не дали, в том числе и при повторных исследованиях. У 12 пациентов 2 группы выявлена Gram+ флора, у 1 пациента – Gram-, у 2 пациентов посевы были представлены смешанной флорой и у 1 пациента ИО представлены грибковой инфекцией.

Сравнительный анализ динамики уровня ПСП между исследованными группами по дням исследования представлен в таблице 1.

Табл. 1. Динамика уровня пресепсина (нг/мл) между исследованными группами по дням исследования

Дни исследования	Среднее значение ПСП, 1 группа	Среднее значение ПСП, 2 группа	t-знач.	p	N набл.	N набл.
ДГ	188,97	181,09	0,341	0,73	31	67
Д+1	184,09	223,83	-1,30	0,194	31	69
Д+3	180,6	268,9	-2,19	0,03	27	64
Д+7	230,43	465,8	-2,95	0,004	31	69
Д+13	225,38	322,2	-2,17	0,032	31	69

Значимые отличия по уровню ПСП между группами с инфекционными осложнениями и без таковых (табл. 1) были выявлены на 3, 7, и 13 дни после аутоТГСК. С учетом медианы развития лихорадки (5,5 дней), можно предполагать, как прогностическое (полученные различия на Д+3, т.е. за 2 суток до клинического дебюта инфекции), так и диагностическое значение ПСП (полученные различия на Д+7 и Д+13).

В отличие от ПСП, при анализе ПКТ значимые различия между группами были выявлены в ДГ и на Д+1. На Д+3, Д+7 и на Д+13 статистически значимых отличий не было (табл. 2).

Табл. 2. Динамика уровня прокальцитонина (нг/мл) между исследованными группами по дням исследования

Дни исследования	1 группа	2 группа	t-знач.	p	N набл.	N набл.
ПКТ ДГ	0,05	0,08	-2,32	0,023	31	69
ПКТ Д+1	0,07	0,13	-2,02	0,046	31	69
ПКТ Д+3	0,08	0,26	-0,94	0,35	27	64
ПКТ Д+7	0,15	0,40	-1,31	0,19	31	69
ПКТ Д+13	0,2	0,27	-0,77	0,44	31	69

В табл. 3 представлена динамика С-РБ в группах по дням контроля. Значимые отличия определялись между группами на Д+3 и на Д+7. Различие на Д+3 может также свидетельствовать о прогностической значимости С-РБ.

Табл.3. Динамика уровня С-реактивного белка (мг/л) между исследованными группами по дням исследования

Дни исследования	1 группа	2 группа	t-знач.	p	N набл.	N набл.
С-РБ ДГ	6,37	8,72	-0,83	0,41	31	69
С-РБ Д+1	2,80	5,98	-1,46	0,147	31	69
С-РБ Д+3	3,32	14,34	-3,04	0,003	27	64
С-РБ Д+7	46,27	76,2	-2,42	0,018	31	69
С-РБ Д+13	26,09	35,25	-1,34	0,184	31	69

Была произведена оценка динамики маркеров в группе инфекций после начала антибактериальной терапии. Пациенты из группы ИО в зависимости от эффективности антибактериальной терапии были разделены на 2 подгруппы: подгруппа А – пациенты, у которых антибактериальная терапия была «эффективна» – развивался быстрый клинический ответ, смены антибиотиков не требовалось (n=45); подгруппа В – пациенты с «неэффективной» антибактериальной терапией – отсутствие клинического ответа, требовалась смена антибактериальных препаратов (n=24). Результаты анализа представлены в таблице 4.

Табл. 4. Зависимость динамики ПСП (нг/мл), ПКТ (нг/мл) и С-РБ (мг/л) от эффективности антибактериальной терапии в группе пациентов с инфекционными осложнениями

Дни исследования, маркер	Среднее значение маркера в подгруппе А	Среднее значение маркера в подгруппе В	t-знач.	p	N набл.	N набл.
ПСП, дебют лихорадки	557	406	1,05	0,296	44	22
ПСП, через 6 часов	540,4	600,1	-0,37	0,71	41	19
ПСП, на 2-й день	492,7	532,3	-0,3	0,78	44	21
ПСП, на 3-й день	365,3	740,6	-3,24	0,0019	44	19
ПСП, на 4-й день	350,5	569,7	-2,32	0,024	44	22
ПКТ, дебют лихорадки	0,74	0,3	0,76	0,5	41	11
ПКТ, через 6 часов	0,99	0,3	0,99	0,32	40	15
ПКТ, на 2-й день	0,94	0,32	1,02	0,31	44	19
ПКТ, на 3-й день	0,66	0,3	0,96	0,34	43	18
ПКТ на 4-й день	0,4	0,25	0,82	0,41	44	22
С-РБ, дебют лихорадки	76,5	45,26	1,24	0,22	38	11
С-РБ, через 6 часов	98,24	76,63	1,09	0,278	39	15
С-РБ, на 2-й день	99,69	83,3	0,81	0,42	43	19
С-РБ, на 3-й день	75,5	79,32	-0,27	0,78	41	18
С-РБ, на 4-й день	54,5	68,74	-1,08	0,28	43	22

Анализ данных (табл. 4) показал, что только пресепсин значимо снижается в подгруппе больных с «эффективной» антибактериальной терапией

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ динамики биохимических маркеров инфекционных осложнений (С-РБ, ПКТ и ПСП) у больных злокачественными заболеваниями после ВДХТ с ауто-ТГСК показал, что ПСП имеет наибольшее значение в диагностике и прогнозе инфекций. Кроме того, ПСП является единственным маркером, свидетельствующим об эффективности антибактериальной терапии у больных при проведении ауто-ТГСК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Diana Averbuch, Christina Orasch, Catherine Cordonnier, David M. Livermore, Małgorzata Mikulska, Claudio Viscoli, Inge C. Gyssens, Winfried V. Kern, Galina Klyasova, Oscar Marchetti, Dan Engelhard, Murat Akova. European Guidelines For Empirical Antibacterial Therapy For Febrile Neutropenic Patients In The Era Of Growing Resistance: Summary Of The 2011 4th European Conference On Infections In Leukemia. Haematologica. December 2013. 98: 1826-1835; Doi:10.3324/haematol.2013.091025