

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Бальжанова Я.Б., Клясова Г.А., Данилина А.М., Новикова А.А., Данишян К.И., Ковригина А.М., Аль-Ради Л.С., Грибанова Е.О.

МИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Микобактериоз у пациентов с гемобластомами возникает чаще, чем в общей популяции (туберкулез от 1,5 до 16%, нетуберкулезный микобактериоз — 0,4–10%).

Цель. Демонстрация клинических случаев.

Результаты. Пациент Г., 46 лет госпитализирован 28.11.2018 г. в дебюте волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ) с панцитопенией (лейкоциты — $0,6 \times 10^9/\text{л}$), гепатоспленомегалией, генерализованной лимфаденопатией, двусторонней пневмонией. Диаскин-тест был отрицательным. В бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) 07.12.2018 г. были обнаружены ДНК *Mycobacterium kansasii* и получен рост *Aspergillus versicolor*. У больного был диагностирован инвазивный аспергиллез легких и немикобактериальная инфекция. В увеличенной селезенке (150×176×94 мм) визуализировались аваскулярные очаги неправильной формы. Выполнена спленэктомия. В биоптате выявлен субстрат ВКЛ. Была проведена терапия интерфероном-α, достигнута ремиссия. Терапия пневмонии сочетанной этиологии включала в себя вориконазол, этамбутол, рифамицин, изониазид, кларитромицин. В течение 1,5 года проведено лечение микобактериоза, получен стойкий клинический ответ. Через 5 лет сохраняется ремиссия ВКЛ.

Пациент Р., 40 лет госпитализирован 25.11.2021 г. с миелодиспластическим синдромом/миелопролиферативным заболеванием

(МДС/МПЗ), двусторонней пневмонией, гигантской спленомегалией (31×19×8,5 мм), предлеченность кортикостероидами, лейкоцитозом ($15 \times 10^9/\text{л}$). Диаскин-тест был отрицательным. В жидкости БАЛ 29.11.2021 г. получен рост *Mycobacterium avium*. 08.12.2021 г. удалена селезенка весом 4 кг с субстратом экстрамедуллярного кроветворения и множественными очагами, в которых были обнаружены кислотоустойчивые микроорганизмы (КУМ). Учитывая генерализованный микобактериоз, проведена терапия кларитромицином, этамбутолом, рифампицином, амикацином. Была достигнута положительная динамика в легких. Была проведена противоопухолевая терапия. Однако 12.01.22 была констатирована прогрессия МДС/МПЗ, и 02.03.22 констатирован летальный исход.

Пациентка А., 55 лет госпитализирована 22.12.2021 г. в дебюте острого промиелоцитарного лейкоза с панцитопенией (лейкоциты — $0,7 \times 10^9/\text{л}$), двусторонней пневмонией, очаговым поражением селезенки, энтеропатией, лихорадкой $>38,0^\circ\text{C}$. После курса индукции достигнута ремиссия. В жидкости БАЛ возбудитель не выявлен. В связи с симптомами энцефалопатии повторно была исследована спинномозговая жидкость. Обнаружен цитоз до 156 кл/мкл (нейтрофилы — 59%, лимфоциты — 40%, моноциты — 1%). Бактериальный агент не обнаружен. Выявлены копии ДНК цитомегаловируса <500 .



Рис. 1. Пациент Г., 46 лет. Компьютерная томография органов брюшной полости. Увеличенная селезенка с множественными инфарктами в паренхиме.



Рис. 2. Пациент Р., 40 лет. Компьютерная томография органов брюшной полости. Гепатоспленомегалия. Селезенка размерами до 241×110×325 мм. Лимфаденопатия абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов.

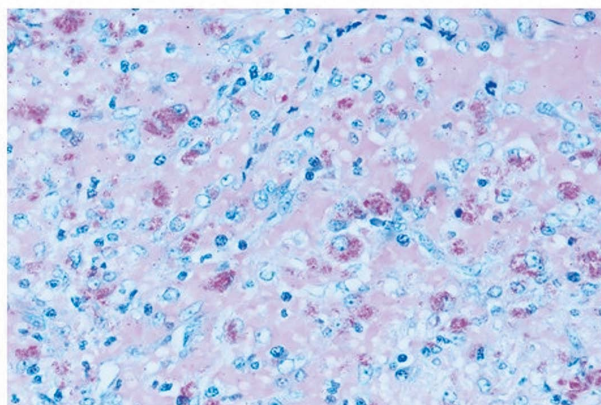


Рис. 3. Пациент Р., 40 лет. Биоптат селезенки. Многочисленные внутриклеточно расположенные кислотоустойчивые микроорганизмы. Окраска по Цилю-Нильсену, x400

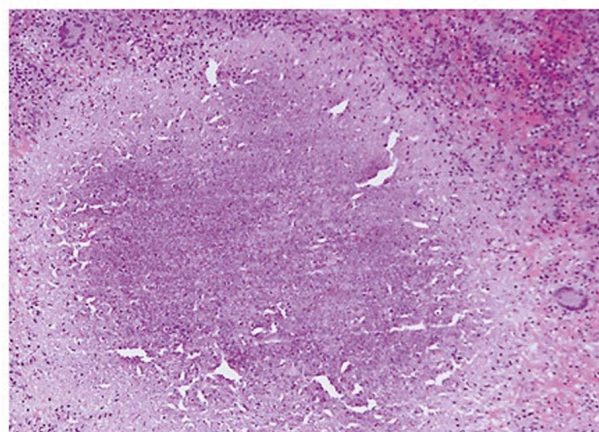


Рис. 4. Пациентка А., 55 лет. Биоптат селезенки. Некротизирующее гранулематозное воспаление. Окраска гематоксилин-эозин, x100

Проводилась противомикробная терапия меропенемом, линезолидом, эхинокандинами, ганцикловиром. Достигнута кратковременная нормализация температуры. При компьютерной томографии количество очагов в селезенке увеличилось. 09.03.22 г. выполнена спленэктомия. В биоптате селезенки обнаружены КУМ и детектирована ДНК *Mycobacterium tuberculosis*. Больной установлен диагноз генерализованного туберкулеза: диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации, менингоэнцефалит, туберкулез селезенки. Противоопухолевая терапия была прекращена в связи с тяжестью

состояния. В течение года больной проводится противотуберкулезная терапия с эффектом. Сохраняется ремиссия.

Заключение. Иммунокомпрометированные больные представляют плацдарм для развития инфекции разной этиологии. Активная диагностика, включающая использование инвазивных методов исследования, позволила диагностировать редкие инфекционные осложнения и реализовать прецизионную терапию. Демонстрация этих случаев показала, что очаги в печени, селезенке могут быть обусловлены не только грибами, но и другими микроорганизмами.

Блудова А.Е., Кохно А.В., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ВЫСОКОГО РИСКА (МДС) И ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С ИЗМЕНЕНИЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С МИЕЛОДИСПЛАЗИЕЙ (ОМЛ-МД) ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Инфекции относятся к частым осложнениям, возникающим у больных МДС высокого риска и ОМЛ-МД при поступлении и в период курсов химиотерапии (ХТ).

Цель. Изучить структуру инфекционных осложнений и факторы, оказывающие влияние на их развитие, у пациентов МДС высокого риска и ОМЛ-МД при поступлении.

Материалы и методы. Исследование было выполнено в НМИЦ гематологии в период с 2007 по 2022 год и включало 90 пациентов с диагнозом МДС высокого риска и ОМЛ-МД.

Результаты. В исследование было включено 90 пациентов (47 мужчин, 43 женщины), медиана возраста — 55 лет. У 65 (72%) из 90 пациентов МДС и ОМЛ развились *de novo*, у 25 (28%) — после другого онкологического заболевания. Цитогенетические аберрации, относящиеся к группе плохого и очень плохого прогностического риска, выявлялись у 39 (43%) пациентов. При поступлении гемоглобин <90 г/л был выявлен у 72 (80%), лейкоциты <4×10⁹/л у 58 (64%), абсолютное число нейтрофилов (АЧН) <0,5×10⁹/л у 31 (34%), тромбоциты <20×10⁹/л у 15 (17%). Заместительная терапия компонентами крови проводилась 51 (57%) пациенту. Из других стационаров в НМИЦ гематологии было переведено на лечение 19 (21%) больных. В течение месяца, предшествующего госпитализации, назначение антибиотиков было у 18 (20%) пациентов, из них 3 (15%) принимали антимикробные препараты на момент госпитализации. При поступлении инфекционные осложнения были выявлены у 20 (22%) пациентов, у трети из них диагностировано 2 и более инфекционных очага. Среди инфекций

преобладали клинически доказанные инфекции (КДИ), которые развились у 18 (90%) из 20 пациентов. Ведущую позицию занимали пневмонии, выявленные в 14 (78%) из 18 случаев, из них с острой дыхательной недостаточностью — в 3 (21%), пневмоцистная пневмония — в 1 (5%). Второе место среди КДИ занимали инфекции промежности, которые были диагностированы у 3 (16%) пациентов, далее следовали инфекции кожи и мягких тканей — у 1 (5%). Лихорадка неясной этиологии была выявлена в одном случае (5%). Инфекция кровотока, ассоциированная с ЦВК и вызванная *Klebsiella pneumoniae*, развилась у одного пациента (5%). Статистически значимыми факторами, связанными с развитием инфекций при поступлении, были перевод из другого стационара ($p=0,002$), прием антибиотиков в течение 1 месяца до поступления ($p<0,001$) или при поступлении ($p=0,008$), гипоальбуминемия ($p=0,037$) и выявление цитогенетических аберраций, относившихся к группе плохого и очень плохого цитогенетического риска ($p=0,027$).

Заключение. Анализ инфекционных осложнений у больных с МДС высокого риска и ОМЛ-МД при поступлении выявил их высокую частоту, которая составила 22%. Ведущую позицию среди инфекций занимали пневмонии. Факторами, ассоциированными с развитием инфекционных осложнений, были перевод из другого стационара, прием антибиотиков в течение 1 месяца до поступления и при госпитализации, гипоальбуминемия и выявление цитогенетических аберраций, относившихся к группе плохого и очень плохого цитогенетического риска.

Блудова А.Е., Кохно А.В., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ВЫСОКОГО РИСКА (МДС) И ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С ИЗМЕНЕНИЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С МИЕЛОДИСПЛАЗИЕЙ (ОМЛ-МД), В ПЕРИОД ИНДУКЦИИ И КОНСОЛИДАЦИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Москва

Введение. Инфекции относятся к частым осложнениям, возникающим у больных МДС высокого риска и ОМЛ-МД в период проведения химиотерапии (ХТ).

Цель. Изучить структуру инфекционных осложнений и факторы, оказывающие влияние на их развитие, у пациентов МДС высокого риска и ОМЛ-МД в период индукции и консолидации.

Материалы и методы. Исследование было выполнено в НМИЦ гематологии в период с 2007 по 2022 г. и включало пациентов с диагнозом МДС высокого риска и ОМЛ-МД. Анализ инфекционных осложнений был проведен после курсов монотерапии Азациитидином (Aza) или Децитабином (Dac), и низкодозной ХТ с гипометилирующим праймингом Aza-Ida-Ara-C и Dac-Ida-Ara-C. Всего было проанализировано 236 курсов, включающих 2 курса индукции и 2 курса консолидации, из них Aza — 123 курса, Dac — 48, Aza-Ida-Ara-C — 42, Dac-Ida-Ara-C — 23.

Результаты. В исследование было включено 88 пациентов (45 мужчин, 43 женщины; медиана возраста — 55 лет). Наибольшая частота инфекционных осложнений наблюдалась в период первого курса (78%, $n=69$), на втором, третьем и четвертом курсах ХТ она составила 53%

($n=35$), 32% ($n=15$), 26% ($n=9$) соответственно. При этом частота инфекций у пациентов МДС высокого риска и ОМЛ-МД была сопоставима: на первом курсе 74 и 85% ($p=0,213$), на втором — 58 и 43% ($p=0,256$) соответственно. Структура инфекционных осложнений среди пациентов МДС высокого риска и ОМЛ-МД не различалась. При проведении первого курса ХТ ведущую позицию среди инфекций занимали пневмонии (80%, $n=24$ и 86%, $n=19$, $p=0,549$), инфекции кожи и мягких тканей (20%, $n=6$ и 32%, $n=7$, $p=0,331$), инфекции промежности (17%, $n=5$ и 18%, $n=4$, $p=0,887$), соответственно. Пневмоцистная пневмония была диагностирована у 12,5% ($n=3$) и 9% ($n=2$) пациентов, легионеллезная — у 4% ($n=1$) и 5% ($n=1$), инвазивный аспергиллез легких — у 5% ($n=2$) и 3% ($n=1$) соответственно. Инфекции кровотока были диагностированы у 10% ($n=4$) пациентов МДС высокого риска и 14% ($n=4$) ОМЛ-МД на первом курсе ХТ, из них в 2 (25%) из 8 случаев была ассоциирована с центральным венозным катетером (ЦВК). Из гемокультуры у 6 больных были выделены грамотрицательные бактерии (*Klebsiella pneumoniae* — 3, *Escherichia coli* — 1, *Pseudomonas aeruginosa* — 1, *Acinetobacter baumannii* — 1). Микробиологическое подтверждение инфекции кровотока, ассоциированной с ЦВК, получено у 1 (25%) из 4 больных

МДС, из удаленного катетера был выявлен рост *Staphylococcus hominis* 10^5 КОЕ/мл, и у 1 (25%) из 4 пациентов с ОМЛ — *Micrococcus luteus* 10^5 КОЕ/мл. На втором индукционном курсе частота КДИ у больных МДС высокого риска и ОМЛ-МД составила 58 и 43% соответственно, с аналогичным распределением по структуре. При проведении курсов консолидирующей ХТ, в объединенных группах МДС и ОМЛ-МД, частота развития инфекционных осложнений составила 32 и 26%. Проведен анализ факторов, ассоциированных с развитием инфекций, у больных МДС высокого риска и ОМЛ-МД на курсах ХТ. Статистически достоверными были гипоальбуминемия ($p=0,005$)

и выявление цитогенетических аномалий, относящихся к группе плохого и очень плохого цитогенетического риска ($p=0,004$).

Заключение. Частота инфекционных осложнений среди пациентов МДС высокого риска и ОМЛ-МД на различных этапах ХТ была сопоставима. Наибольшая частота их развития отмечалась в период первого индукционного курса ХТ, с преобладанием пневмоний. Факторами, ассоциированными с развитием инфекционных осложнений, на всех этапах ХТ стали гипоальбуминемия и выявление цитогенетических аномалий, относящихся к группе плохого и очень плохого цитогенетического риска.

Блудова А.Е., Кохно А.В., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ НА ПЕРВОМ КУРСЕ ХИМИОТЕРАПИИ (ХТ) У БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ВЫСОКОГО РИСКА (МДС) И ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С ИЗМЕНЕНИЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С МИЕЛОДИСПЛАЗИЕЙ (ОМЛ-МД)

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Инфекции относятся к частым осложнениям, возникающим у больных МДС высокого риска и ОМЛ-МД в период проведения химиотерапии (ХТ).

Цель. Сравнить частоту и характер инфекционных осложнений у больных МДС высокого риска и ОМЛ-МД на первом курсе химиотерапии (ХТ).

Материалы и методы. Исследование было выполнено в НМИЦ гематологии в период с 2007 по 2022 год и включало пациентов с диагнозом МДС высокого риска и ОМЛ-МД. Анализ инфекционных осложнений был проведен после курсов монотерапии гипометилирующими препаратами (ГМП) Азациитидином (Aza) ($n=40$) или Децитабинном (Dac) ($n=17$), и низкодозной ХТ с гипометилирующим праймингом Aza-Ida-Ara-C ($n=21$) или Dac-Ida-Ara-C ($n=10$). Частота и структура инфекционных осложнений в группе пациентов, получивших терапию ГМП в монорежиме, была сопоставима ($p=0,145$), что позволило нам объединить их в одну группу. Аналогичная ситуация наблюдалась в группах пациентов, получивших курс Aza-Ida-Ara-C и Dac-Ida-Ara-C ($p=1,000$). Таким образом, дальнейший анализ основан на сравнении групп пациентов, получивших терапию ГМП в монорежиме и комбинированную ХТ.

Результаты. В исследование было включено 88 пациентов (45 мужчин, 43 женщины) в возрасте от 18 до 85 лет (медиана — 55 лет). Монотерапия ГМП была проведена 57 (65%) пациентам, комбинированная — 31 (35%). На первом курсе монотерапии преобладали пациенты старше 60 лет (61%, $n=23$ vs. 13%, $n=4$, $p<0,001$), с диагнозом МДС высокого риска (84%, $n=32$ vs. 26%, $n=8$, $p<0,001$), гипоклеточным костным мозгом (45%, $n=17$ vs. 16%, $n=5$, $p=0,012$), количеством тромбоцитов $<20 \times 10^9/\text{л}$ (29%, $n=11$ vs. 3%, $n=1$, $p=0,006$), лейкоцитов $<4 \times 10^9/\text{л}$ (74%, $n=28$ vs. 52%, $n=16$, $p=0,058$). Инфекции на первом курсе ХТ возникли

у 67% ($n=38$) пациентов на монотерапии ГМП и у 100% ($n=31$) пациентов на комбинированной ХТ ($p<0,001$). Развитие агранулоцитоза (лейкоциты $<1 \times 10^9/\text{л}$) осложнило течение первого курса ХТ у 37% ($n=14$) и 87% ($n=27$) пациентов на курсах монотерапии и комбинированной, соответственно ($p<0,001$). В обеих группах преобладали клинически доказанные инфекции (КДИ) (79%, $n=30$ и 74%, $n=23$), далее следовали лихорадка неясной этиологии (11%, $n=4$ и 13%, $n=4$), инфекции кровотока (5%, $n=2$ и 13%, $n=4$). Ведущую позицию среди КДИ занимали пневмонии (70%, $n=21$ и 74%, $n=17$), при этом среди пациентов на курсе комбинированной ХТ в 41% случаев пневмония сопровождалась развитием острой дыхательной недостаточности (ОДН). Пневмоцистная пневмония была диагностирована в 5% ($n=1$) и 12% ($n=2$) случаев, легионеллезная — в 5% ($n=1$) и 6% ($n=1$) соответственно. Инвазивный аспергиллез выявлялся у 2 (5%) пациентов МДС на курсе монотерапии ГМП. Частота герпесвирусных инфекций была сопоставима и составила 23% ($n=7$) и 30% ($n=7$) соответственно. В 12 (86%) случаев из 14 вирусная инфекция была вызвана *Herpes simplex*, в 2 (14%) — вирусом герпеса 6-го типа. Более одного инфекционного осложнения после курсов комбинированной ХТ отмечено в 39% ($n=12$) случаев, в отличие от пациентов, получивших курсы ГМП в монорежиме 12% ($n=8$) ($p=0,009$).

Заключение. Проведение терапии ГМП в монорежиме относится к эффективным методам лечения и сопровождается меньшим количеством инфекционных осложнений. Развитие агранулоцитоза после монотерапии ГМП и частота инфекционных осложнений были значительно ниже по сравнению с курсами низкодозной химиотерапии с гипометилирующим праймингом. В то же время обращает на себя внимание разность инфекционных осложнений, кроме бактериальных инфекций были диагностированы инвазивный аспергиллез легких, пневмоцистная пневмония и герпесвирусные инфекции.

Епифанова Н.Ю., Дорошев И.А., Колесникова О.С., Мукашева З.Ж.

РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОГРАММЫ СТРАТЕГИИ КОНТРОЛЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ В ФГБУ «НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА» МЗ РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Введение. Появление грамотрицательных MDR-инфекций является серьезной проблемой здравоохранения в онкологических центрах. Работа проведена в рамках мероприятий, направленных на сдерживание антибиотикорезистентности.

Цель. Внедрить в стационар онкологического профиля программу Стратегия Контроля Антимикробной Терапией (СКАТ) при оказании стационарной медицинской помощи; повысить качество оказания медицинской помощи пациентам онкологического профиля путем рационализации применения антибиотиков; снизить уровень уже имеющейся устойчивости к антимикробным препаратам у ведущих нозокомиальных возбудителей (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*);

Потребление = DDD x100/общий койко-день, где DDD — сумма используемых АМП каждого класса

	Койко-день (общ)	НИИ КО	НИИ ДОиГ
2018 г	341 942	276 774	56 634
2019 г	318 614	256 512	55 242
2020 г	280 941	222 553	58 388
2021 г	315 461	236 238	79 223

Расход карбапенемов (флаконы)			
Год	Весь Центр	НИИ КО (+НИИ КиЭР)	НИИ ДОиГ
2018	23 735	15 514	8 221
2019	17 463	9 660	7 803
2020	16 478	9 640	6 838
2021	23 024	18 533	4 491

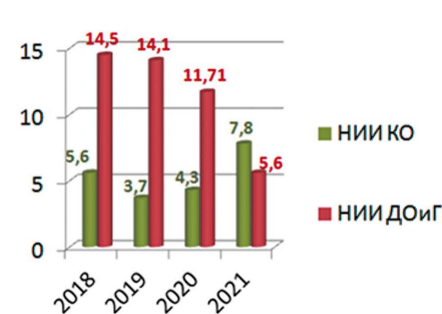


Рис. 1. Потребление карбапенемов (фл) на 100 койко-дней в 2018–2021 гг.

снизить потенциальный риск дальнейшего роста антибиотикорезистентности.

Материалы и методы. Для внедрения программы СКАТ было использовано три составляющих: образование, разработка и внедрение четких внутренних руководств к действию и аудит с разбором ошибок с врачами и обсуждением с руководством Центра результатов. Проведен ретроспективный анализ потребления антимикробных препаратов (АМП) за четырехлетний период с 2018 г. (исходная точка) по 2021 г. Параллельно по ежегодным итогам микробиологического мониторинга ретроспективно проведен анализ динамики резистентности к АМП у *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, на долю которых приходилось 10,57±2,27; 9,07±0,7; 5,6±1,5 и 3,5±2,96%

соответственно от всех микроорганизмов, выделенных из биологических материалов, полученных от пациентов. Количество госпитализированных пациентов в 2018–2021 гг.: 31019/33380/35733/42309 человек соответственно.

Результаты. Исходно чувствительность к ЦС 3-го и 4-го поколения составляла у *E. coli* 34%, *K. pneumoniae* — 9%; *P. aeruginosa* — 40–45%; чувствительность к меропенему *E. coli* — 90%, *K. pneumoniae* — 35%; *P. aeruginosa* — 40%, *A. baumannii* — 6%. Интервенционная стратегия внедрения СКАТ снизила потребление ЦС 3 и 4 (цефтазидим, цефепим) в 5 раз. Для периоперационной антибиотикопрофилактики в 2 раза увеличилась доля потребления ЦС I (цефазолина), в 1,16 раза — ЦС II (цефуроксим) и в 1,2 раза — ингибиторзащищенных аминопенициллинов.

Потребление карбапенемов по сравнению с 2018 годом снизилось в 1,5 раза в 2019–2020 гг. в НИИ клинической онкологии (НИИ КО) и в 3 раза в 2021 г. в НИИ детской онкологии и гематологии (НИИ ДОиГ). Динамика потребления карбапенемов на 100 койко-дней за отчетный период представлена на рис. 1. Одновременно было достигнуто снижение резистентности у ведущих грамотрицательных патогенов по всем классам АМП, за исключением тигециклина у *E. coli* (рис. 2 и 3). «Взрыв» устойчивости *E. coli* к тигециклину не совсем понятен, не связан с увеличением его потребления (в среднем потребление составляло 0,35±0,06 флакона на 100 койко-дней) и вызывает высокую озабоченность. В результате внедрения СКАТ чувствительность к концу 2021 года к ЦС 3-го и 4-го поколения повысилась у *E. coli* до 55%, *K. pneumoniae* — 31%; *P. aeruginosa* — 49 и 60% соответственно, к меропенему чувствительность возросла у *E. coli* до 91%, *K. pneumoniae* — 85%; *P. aeruginosa* — 70%, *A. baumannii* — 24%.

Заключение. Интервенционная стратегия СКАТ с внедрением ограничительных списков АМП, а также систематический контроль за оборотом АМП приводит к значимому снижению нерационального использования АМП и дает ощутимые положительные результаты в снижении антибиотикорезистентности уже в первые годы внедрения СКАТ. Ограничительные списки должны составляться с учетом профиля отделений — хирургическое, химиотерапевтическое, лечения гемобластозов и трансплантации гемопоэтических клеток.

Зайцева А.Н., Щербаков А.А., Попова М.О., Рудакова Т.А., Власова Ю.Ю., Кулагин А.Д.

ГЕМОРАГИЧЕСКИЙ ЦИСТИТ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВОВЫХ КЛЕТОК

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Введение. Геморрагический цистит (ГЦ) является жизнеугрожающим осложнением у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Изучение потенциальной этиологии ГЦ и исходов ограничено несколькими публикациями, стандартного терапевтического подхода к лечению ГЦ не разработано.

Цель. Изучить характеристики пациентов с острыми лейкозами после алло-ТГСК с развившимся ГЦ (ландшафт) и оценить общую выживаемость в течение 2-летнего периода от развития ГЦ.

Материалы и методы. Мы сообщаем об анализе 259 пациентов с острым лимфобластным (ОЛЛ) и острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), перенесших ГЦ после алло-ТГСК в период с 2014 по 2023 год включительно. Образцы мочи исследовали на наличие вирусных и бактериальных агентов. Лечение ГЦ включало стандартную поддерживающую терапию ГЦ (форсированный диурез, нестероидные противовоспалительные препараты, спазмолитики) и в единичных случаях инстилляции антимикробных и/или противовирусных препаратов и/или стероиды.

Результаты. Среди 259 пациентов с ОЛЛ и ОМЛ ГЦ развился как у мужчин ($n=129$), так и у женщин ($n=130$), с медианой возраста

32 года (18–75 лет). Медиана времени развития ГЦ составила 38 дней (диапазон: 0–527). У 226 пациентов (87,3%) ГЦ развился в течение 100 дней после алло-ТГСК. У 212 пациентов (82%) профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) включала посттрансплантационный циклофосфан. У 51 (19,7%) пациента на момент начала ГЦ была нейтропения 4-й степени; 209 (81%) пациентов имели острую РТПХ до развития ГЦ. Вирусная реактивация была обнаружена у 124 пациентов (48%) с преобладанием ВК-полиомавируса; бактерии выделены из мочи у 157 пациентов (61%), и *Kl. pneumoniae* был основным микроорганизмом, выделенным у пациентов с ГЦ (40%). У 157 (61%) пациентов были проявления РТПХ и сочетанной вирусной и бактериальной инфекции на момент ГЦ; у 62 больных (24%) не было обнаружено инфекционного агента, но имелись признаки РТПХ различной локализации и степени, в 12 случаях (4,6%) причина ГЦ не была обнаружена. Двухлетняя общая выживаемость у пациентов с ГЦ составила 68% (95% ДИ, 60–74%).

Заключение. Это пилотное исследование определило ландшафт ГЦ в когорте взрослых пациентов с острыми лейкозами после алло-ТГСК. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимального лечения и профилактики этого осложнения.

Клименко Е.С., Данишян К.И., Соболева О.А., Прасолов Н.В., Глебова А.И., Клясова Г.А.

НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ ПНЕВМОНИИ ПОСЛЕ СПЛЕНЭКТОМИИ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Спленэктомия — наиболее часто выполняемое оперативное вмешательство в гематологической клинике. В структуре инфекционных осложнений ведущую позицию занимают послеоперационные пневмонии.

Цель. Определить частоту развития и этиологию нозокомиальных послеоперационных пневмоний у больных с заболеваниями системы крови после спленэктомии.

Материалы и методы. С 2021 по 2022 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России была выполнена 181 спленэктомия (СЭ), из них лапароскопическим доступом у 52% ($n=95$) пациентов, открытым — у 48% ($n=86$). СЭ была выполнена 77 (42%) пациентам с гематологическими заболеваниями (иммунная тромбоцитопения, апластическая анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия, наследственная микросфероцитарная гемолитическая анемия и др.) и 104 (58%) пациентам с онкогематологическими заболеваниями (лимфопролиферативные и миелопролиферативные заболевания). В группе больных с гематологическими заболеваниями СЭ была проведена лапароскопическим доступом у 63 (81,8%) пациентов, открытым — у 14 (18,2%), в группе с онкогематологическими заболеваниями у 32 (30,7%) — лапароскопическим доступом, у 72 (69,2%) — открытым. Всем больным с температурой и аускультативной картиной пневмонии после СЭ проводили компьютерную томографию органов грудной клетки. При сохранении симптомов инфекции на фоне антибактериальной терапии выполняли бронхоскопию и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ).

Результаты. После операции частота нозокомиальных пневмоний составила 28% ($n=50$). У больных с гематологическими заболеваниями пневмонии возникли у 22% ($n=17$), в группе онкогематологических больных — у 33% ($n=34$). Развитие послеоперационной пневмонии

было достоверно выше при выполнении открытой СЭ 39% ($n=34$) против лапароскопической СЭ 18% ($n=17$, $p=0,001$). Основным клиническим симптомом у всех пациентов была температура 88% ($n=45$), дыхательная недостаточность с потребностью в кислороде возникла у 10% ($n=5$). В качестве антибиотиков первой линии назначали 73% ($n=37$) больным β -лактамы препараты в монотерапии или в сочетании с аминогликозидами; карбапенемы — 21% ($n=11$), фторхинолоны — 6% ($n=4$). Клинический эффект от применения антибиотиков 1-й линии был констатирован у 49% ($n=25$) больных, а у 51% ($n=26$) — была проведена модификация противомикробной терапии. БАЛ был выполнен 6 (12%) больным, и клинически значимые микроорганизмы были выявлены у 4 пациентов в жидкости БАЛ. У 3 пациентов были выделены грамотрицательные бактерии, у части — в сочетании (*Klebsiella pneumoniae* 10^4 КОЕ/мл с продукцией карбапенемаз OXA-48, *K. pneumoniae* 10^5 КОЕ/мл с продукцией карбапенемаз OXA-48 и NDM, *K. pneumoniae* 10^2 КОЕ/мл, *Enterobacter cloacae*). Вирусы были выявлены у 2 пациентов (ДНК HHV, ДНК CMV, РНК SARS-CoV-2). Летальный исход возник у 2 (1,1%) пациентов с тяжелым соматическим статусом, предшествующими госпитализациями в других стационарах, полирезистентными возбудителями на 5-е и 7-е сутки после выполнения спленэктомии.

Заключение. Послеоперационные пневмонии чаще возникают при выполнении открытой СЭ у онкогематологических пациентов. Отсутствие эффекта от использования антибиотиков 1-й линии у половины больных и преобладание полирезистентных грамотрицательных бактерий в этиологии пневмоний, а также вирусов диктует необходимость в случаях сохранения температуры повторения компьютерной томографии грудной клетки и проведения бронхоскопии с исследованием БАЛ с целью реализации адекватной противомикробной терапии.

Кохно А.В., Соловьева Т.И., Двирник В.Н., Чулкова А.А., Наумова И.Н., Глинкина С.А., Обухова Т.Н., Сидорова Ю.В., Моисеева Т.Н., Паровичникова Е.Н.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ЛИНЕЗОЛИДА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Линезолид — оксазолидиновый антибиотик, применяемый для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных грамположительными микроорганизмами. Механизм действия препарата связан с ингибированием синтеза белка в рибосомах бактериальной клетки. Линезолид хорошо переносится, из гематологической токсичности описано развитие анемии и тромбоцитопении в 2–30% случаев, преимущественно при применении более 2 недель.

Цель. Представить клинический случай развития приобретенной сидеробластной анемии и тромбоцитопении у пациента, длительно получавшего линезолид.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» обратился мужчина, 55 лет, с направительным диагнозом МДС, рефрактерная цитопения.

Результаты. Пациент 55 лет, в мае и июне 2022 года перенес оперативные вмешательства по поводу эпидурального абсцесса на уровне L3-S1. При микробиологическом исследовании интраоперационного отделяемого из абсцесса роста микроорганизмов не обнаружено, данных за наличие *M. tuberculosis* не получено. В послеоперационном периоде проводилась антибиотическая терапия, с 24.06.2022 г. начат прием линезолида в дозе 600 мг $\times$ 2 раза в день, orally. Из анамнеза известно, что в феврале 2022 года при обследовании в общем анализе крови (ОАК) изменений не выявлено. В период с июня по август, на фоне приема линезолида отмечено снижение тромбоцитов со 164×10^9 /л до 77×10^9 /л, Нв со 110 до 61 г/л, с развитием анемического синдрома и появлением потребности в проведении заместительной трансфузионной терапии донорскими эритроцитами, всего перелито 5 доз. В августе 2022 г. пациент обратился в НМИЦ гематологии с направительным диагнозом МДС. При обследовании в ОАК: Нв 108 г/л, эр. $3,65 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 148×10^9 /л, лейкоциты $7,5 \times 10^9$ /л,

сдвиг влево до миелоцитов, эозинофилы — 6%. В пунктате костного мозга (ПКМ) — бластные клетки — 0,4%, эритроидный ряд — 50,8%, с признаками дизэритропоэза более чем в 10% клеток и 21% кольцевых сидеробластов, увеличение количества мегакариоцитов с признаками дисмегакариоцитопоза более чем в 10%. В трепанобиоптате данных за МДС не обнаружено, кариотип — 46, XY [20], методом FISH аномалии 3, 5 и 7 хромосом не выявлены, мутации в генах *SF3B1*, *TP53*, *DNMT3A*, *RUNX1*, *ASXL1*, *IDH1/IDH2* — не обнаружены. Данных за гемолиз, дефицит витаминов группы В, наличие парвовируса B19 и патологической секреции — не получено. 23.08.2022 г. линезолид был отменен и в ОАК отмечено самостоятельное повышение Нв до 127 г/л. При обследовании через 6 месяцев в 03.2023 г. в ОАК: Нв 137 г/л, эр. $4,34 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 180×10^9 /л, лейкоциты $8,8 \times 10^9$ /л, с нормальной лейкоцитарной формулой. В ПКМ бластные клетки — 1,8%, красный ряд — 27,2%, кольцевые сидеробласты — 0%, мегакариоциты — норма, признаки дисмиелопоэза не обнаружены. Восстановление показателей гемограммы, отсутствие кольцевых сидеробластов и признаков дисмиелопоэза в ПКМ через 6 месяцев после отмены линезолида подтвердили факт развития обратимых гематологических изменений при длительном приеме препарата.

Заключение. Линезолид — антимикробный препарат, часто назначаемый гематологическим больным в период цитопении после курсов химиотерапии. Оценить его вклад в усугубление анемии и тромбоцитопении у этих пациентов затруднительно. Данный клинический пример демонстрирует развитие у пациента без гематологического заболевания приобретенной сидеробластной анемии и тромбоцитопении, регрессировавших самостоятельно после отмены антибиотика. Ежедневный контроль показателей гемограммы является обязательным при длительном назначении линезолида — свыше 14 дней.

Малолеткина Е.С., Лазарева О.В.

СОСТОЯНИЕ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ КАК ЗАЛОГ УСПЕХА В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Значение микробиологических исследований в медицине во все времена играли колоссальное значение, а в последние 20 лет их роль возросла не только в лечебном процессе, но и повлияла на экономическую составляющую системы здравоохранения. Наличие современных бактериологических лабораторий является важным компонентом как в системе организации медицинской помощи (МП) в субъекте Российской Федерации (РФ) в целом, так и для оказания адекватной и высококвалифицированной МП пациентам с заболеваниями системы крови (ЗСК). Развитие инфекционных осложнений при цитостатической терапии опухолевых ЗСК происходит в 80% и более случаев, а при трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток в 100%. Качество работы бактериологической лаборатории значимо влияет как на ранние, так и на долгосрочные результаты терапии пациентов с ЗСК. Поэтому анализ состояния бактериологической службы в субъектах РФ играет значимую роль при формировании предложений по совершенствованию организации гематологической службы субъектов РФ в рамках аналитической деятельности по организационно-методическому руководству медицинскими организациями (МО) 3-го уровня («якорные»).

Цель. Проанализировать состояние бактериологических лабораторий «якорных» МО, оказывающих МП взрослому населению по профилю «гематология».

Материалы и методы. Анализ ресурсов бактериологических лабораторий проведен в 82 из 89 (92%) субъектов РФ, где организована гематологическая служба (в анализ не включены новые территории и г.ф.з. Москва не участвует в реализации ФП «Развитие сети НМИЦ») на основании данных чек-листов, разработанных НМИЦ гематологии, уточненной на выездных мероприятиях.

Результаты. К 01.01.2023 только в 68 из 82 (83%) «якорных» МО организованы бактериологические лаборатории, из них полным

набором автоматического лабораторного оборудования (анализатор гемокультур — 52 МО, анализатор для идентификации микроорганизмов и определения чувствительности — 48 и система идентификации микроорганизмов методом масс-спектрометрии — 28) оснащены только 23 МО (34%), что подтверждает высокий уровень профильной помощи в них. Одним из важных индикаторов организации микробиологических исследований — определение антигена *Aspergillus* (галактоманнан) проводят только в 8 МО. В 45 МО (64%) парк микробиологического лабораторного оборудования устарел и требует модернизации. В 14 (17%) «якорных» МО бактериологическая служба не представлена, исследования выполняют сторонние МО на договорной основе. Однако подобный вариант из-за недостатков ФЗ-44 не обеспечивает потребности гематологической службы ввиду несовершенства тендерной системы. В большинстве лабораторий (86%) страны требуется укрепление кадрового потенциала (повышение уровня знаний, ликвидация кадрового дефицита).

Заключение. Анализ состояния бактериологических лабораторий «якорных» МО показал значительные различия между субъектами РФ по уровню обеспеченности материально-технической базой и кадровой составляющей. Экспертным путем подтверждена взаимосвязь мощности гематологической службы и организации бактериологической лаборатории. Совершенствование бактериологической службы в «якорных» МО субъектов РФ необходимо осуществлять в отношении правового регулирования (в т.ч. федерального уровня), создания эталонных (референс) лабораторий на уровне «якорных» МО, позволяющих обеспечить точность лабораторий других МО, решения кадровых проблем, налаживания междисциплинарного взаимодействия, что позволит улучшить качество оказания МП пациентам с ЗСК.

Михайлов Е.С., Хертек С.Б., Смольякова Е.А., Гранаткин М.А., Богурев Е.А., Доронин В.А.

РАННИЕ СЕРЬЕЗНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЖИМА ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

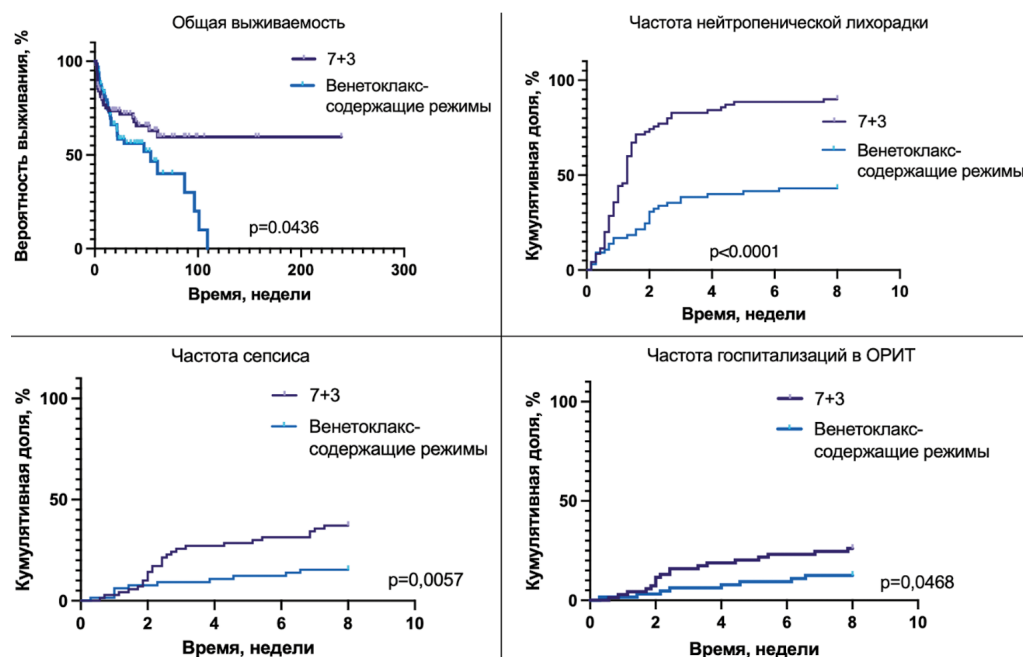
ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», г. Москва

Введение. Современные методы лечения позволили эффективно проводить терапию острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), в том числе у пожилых и ослабленных пациентов. Однако показатель ранней летальности по-прежнему остается достаточно высоким

и составляет по разным данным до 30%. Ведущей проблемой индукционной терапии ОМЛ являются инфекционные осложнения. В проведенном исследовании оценена частота развития фебрильной нейтропении, сепсиса и госпитализаций в отделение интенсивной терапии (ОРИТ) у пациентов с ОМЛ в первые 8 недель терапии.

Цель. Сравнить частоту развития фебрильной нейтропении, сепсиса и госпитализаций в ОРИТ у пациентов с ОМЛ в зависимости от выбора режима индукционной терапии.

Материалы и методы. В настоящее ретроспективное исследование включено 135 пациентов с впервые выявленным ОМЛ за период с 2020 по 2023 год. Медиана возраста составила 62 года (диапазон 18–90 лет), 54,1% женщин, 45,9% мужчин. 51,8% пациентов получили интенсивную химиотерапию (7+3±ингибиторы *FLT3*), 48,2% больных получили низкоинтенсивные протоколы венетоклакс-содержащими режимами (в сочетании с гипометилирующими препаратами или малыми дозами цитарабина). Сепсис определялся в соответствии с критериями Сепсис-3. Оценивалась частота развития нейтропенической лихорадки, сепсиса и госпитализаций в ОРИТ в первые 8 недель от начала терапии ОМЛ.



Результаты. Группы больных не отличались по полу, соматическому статусу, группе риска. Пациенты, получающие венетоклакс-содержащие режимы, были значимо старше ($\log \text{rank } p < 0,05$), медиана их возраста составила 72 года, в то время как медиана возраста пациентов, получивших интенсивную химиотерапию, составила 51 год. Больные, получившие химиотерапию в режиме 7+3, имели значимо большую частоту развития нейтропенической лихорадки (90% против 43%, $\log \text{rank } p < 0,0001$, отношение рисков (ОР)=4,042; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,594–6,297), сепсиса (40% против 15,4%, $\log \text{rank } p = 0,0057$, ОР=2,524; 95% ДИ 1,309–4,864), им чаще требовалась госпитализация в ОРИТ (25,7% против 12,3%, $\log \text{rank } p = 0,0468$,

ОР=2,185; 95% ДИ 1,011–4,723). Медиана общей выживаемости не была достигнута у пациентов, которым была проведена терапия 7+3, в то время как медиана общей выживаемости среди пациентов, которым была проведена низкоинтенсивная терапия, составила 54 недели ($\log \text{rank } p = 0,0436$).

Закключение. Инфекционные осложнения по-прежнему остаются основной проблемой в лечении пациентов с ОМЛ. В настоящем исследовании применение венетоклакс-содержащих режимов приводило к снижению частоты развития сепсиса и ассоциированных с ним госпитализаций в ОРИТ. Однако общая выживаемость у пациентов, получающих венетоклакс-содержащую терапию, была значимо ниже.

Назарова Е.Л., Коробов С.О., Минаева Н.В., Сухорукова Э.Е., Шардаков В.И.

ИНФЕКЦИИ В ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ИММУННОГО ОТВЕТА

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров

Введение. В последнее время эффективность лечения множественной миеломы (ММ) значительно повысилась благодаря внедрению новых препаратов, применению высокодозной химиотерапии (ВДХТ) и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). В то же время актуальными остаются инфекционные осложнения (ИО), вероятность развития которых составляет от 20 до 55%.

Цель. Определить генетические предикторы инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде у больных множественной миеломой.

Материалы и методы. Наблюдались 87 больных ММ, которым выполнена аутоТГСК. Среди них 39 (44,8%) мужчин и 48 (55,2%) женщин с медианой возраста перед трансплантацией 52 года (Q1–Q3: 48–58 лет). У 54 (62,1%) пациентов выполнена ВДХТ с последующей однократной и у 33 (37,9%) — с тандемной аутоТГСК. При бактериологическом анализе крови микроорганизмы культивировали традиционными методами. Определение 21 однонуклеотидного полиморфизма 15 генов иммунного ответа осуществляли методом ПЦР с аллель-специфичными праймерами до начала режима кондиционирования. В качестве независимых предикторов ИО (пневмонии, аспергиллеза легких, сепсиса, фебрильной нейтропении) использовали полиморфный статус генов иммунного ответа. Оценку прогностической значимости показателей производили методом одно- и многофакторной бинарной логистической регрессии.

Результаты. После аутоТГСК у больных ММ диагностированы: пневмония — 13,8%, аспергиллез легких — 8,1%, сепсис — 6,9%, фебрильная нейтропения без локализации инфекции — 9,2%. В результате однофакторного анализа выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) факторы, влияющие на развитие пневмонии после первой аутоТГСК: полиморфный статус генов *TLR9*-1237T>C, *TNF*-308G>A,

IL2-330G>T, фебрильной нейтропении — генов *TLR2* 2258G>A, *TLR4* 896G>A, аспергиллеза легких — генов *TLR9* 2848G>A, *IL10*-819C>T, *IL10*-1082G>A, сепсиса — гена *IL1β* 3953C>T. Фебрильная нейтропения после тандемной аутоТГСК ассоциировалась с полиморфизмом генов *TLR4* 1196C>T, *IL10*-819C>T, *IL1β* 3953C>T. Среди ИО в 65,5% случаев установлены бактериальные (Б), в 24,1% — бактериально-грибковые (БГ), в 5,8% — бактериально-вирусные (БВ), в 4,6% — бактериально-вирусно-грибковые (БВГ) инфекции. При анализе качественного состава микроорганизмов Б этиологии показано, что наибольший удельный вес среди выделенных изолятов имела грамположительная микрофлора (67,5%). Бактериальные ИО выявлены у носителей полиморфизма генов *TNF*-308G>A и *IL1β*-1473G>C, БВ природы — генов *TLR4* 1196C>T и *IL1β* 3953C>T, БГ — генов *TLR9* 2848G>A, *IL17A*-197G>A, *TNF*-308G>A, БВГ — генов *TLR6* 745T>C и *IL1β* 3953C>T. Для исключения факторов, действующих однонаправленно и равнозначно, проведен многофакторный анализ, в котором использовали параметры, которые при однофакторном анализе показали значимое влияние на развитие инфекций в посттрансплантационном периоде у больных ММ. Выявлены две модели ($p < 0,05$), содержащие генетические предикторы, независимо влияющие на возникновение Б и БГ ИО. С развитием Б-инфекций связано носительство гетерозигот и мутантных гомозигот гена *IL1β*-1473G>C, БГ — гомозигот дикого типа и гетерозигот генов *TLR9* 2848G>A, *TNF*-308G>A, гетерозигот и мутантных гомозигот гена *IL17A*-197G>A.

Закключение. С практической точки зрения выявление мутаций генов *TNF*-308G>A, *IL1β*-1473G>C, *IL17A*-197G>A, *TLR9* 2848G>A, являющихся независимыми генетическими факторами риска ИО, при идентификации возбудителя уже в дебюте ММ может способствовать разработке профилактических мероприятий по предотвращению риска возникновения Б и БГ ИО после аутоТГСК у больных ММ.

Романенко Н.А.

ИНФЕКЦИОННЫЕ И ДРУГИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С КАТЕТЕРИЗАЦИЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ, В ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

Введение. Центральным венозным доступом необходим для проведения инфузионной, высокодозной химиотерапии, суточного введения препаратов, парентерального питания у онкогематологических пациентов. Вследствие инвазивности операции постановки центрального венозного катетера (ЦВК) возможны осложнения, обусловленные техникой постановки и течением основного заболевания.

Цель. Анализ частоты осложнений, ассоциированных с ЦВК, у онкогематологических больных.

Материалы и методы. Включена 3161 катетеризация центральных вен, проведенных в гематологической клинике за период с 2003 по 2022 год. В правую подключичную вену проведено 2600 (82,2%) катетеризаций, в левую — 552 (17,5%), в наружную яремную вену — 9 (0,3%). Рентген-контроль проводился после процедуры. При повышении температуры тела и подозрении на инфекцию кровотока

исследовали прокальцитонинный тест, посев крови на бактериальную и грибковую (по Сабуро) флору; при положительном высеве исследовали антибактериальную чувствительность.

Результаты. Среди осложнений, непосредственно связанных с процедурой постановки ЦВК, документированы: 1) гематома — у 124 больных (3,9%), 2) пункция подключичной артерии — у 85 (2,6%), 3) кровотечение после постановки катетера из хода ЦВК — у 83 (2,6%), 4) клинически значимая лимфоррея — у 43 (1,4%), 5) подтвержденный рентгенологически пневмоторакс — у 6 (0,19%), 6) у 2 (0,06%) пациентов отмечалось кровохарканье, не требующее дополнительной терапии, 7) боль в области ЦВК, парестезии и чувство онемения в конечности отмечено у 53 (1,6%) больных, 8) общая слабость, коллапс — у 36 (1,1%), 9) отек Квинке на введение анестетика — у 2 (0,06%). Отсроченные осложнения отмечались реже, среди них были преимущественно

тромбофлебит, инфильтрат в области ЦВК у 83 (2,6%) пациентов. Эти осложнения были ассоциированы с инфекцией кровотока, подтвержденные у 76 (2,4%) больных. Положительных (бактериальных или грибковых) культур получено 94, у 13 пациентов выявлялась микст-инфекция — 2 или 3 патогена. Превалировали грамположительные — в 61,8% случаев ($n=58$): *Staph. coagulase-negative* — 50,0% ($n=47$), *Staph. aureus* — 8,5% ($n=8$), *Strep. viridans* — 1,1% ($n=1$), *Enterococcus* spp. — 1,1% ($n=1$) и *Micrococcus* spp. — 1,1% ($n=1$). Грамотрицательные бактерии выявлены в 29,7% ($n=28$) случаев, из которых *Escherichia coli* — 14,9% ($n=14$) больных, *Enterobacter* spp. — 9,5% ($n=9$), *Acinetobacter* spp. — 1,1% ($n=1$), *Pseudomonas aeruginosa* — 2,1% ($n=2$), *Neisseria* spp. — 2,1% ($n=2$).

Системные грибковые инфекции выделены у 8,5% ($n=8$) больных: грибы рода *Candida* — у 6,4% (*C. albicans* — 5,3% ($n=5$), *C. krusei* — 1,1% ($n=1$), *Rhodotorula* spp. — у 1,1% ($n=1$) и в 1,0% ($n=1$) — *Aspergillus*.
Заключение. У онкогематологических пациентов после постановки ЦВК чаще отмечались осложнения в виде гематомы и пункция артерии. Среди катетер-ассоциированных инфекций превалировала стафилококковая коагулазонегативная (*Staph. epidermidis*), по-видимому, обусловленная контактным путем. Качественный уход за ЦВК и своевременная смена повязок, антибактериальная терапия при подозрении на инфекцию — эффективная мера предотвращения катетер-ассоциированной инфекции кровотока.

Синяев А.А., Гриненко А.О., Попова М.О., Рогачева Ю.А. Власова Ю.Ю., Смирнова А.Г., Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕАКЦИЕЙ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург

Введение. Пациенты с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток находятся в группе высокого риска инфекционных осложнений (ИО).
Цель. Изучить эпидемиологию ИО у пациентов с РТПХ: оценить кумулятивную частоту (КЧ) ИО в группах острой и хронической РТПХ, факторы риска, влияние на общую выживаемость (ОВ).
Материалы и методы. В исследование включено 131 и 128 взрослых пациентов с острой и хронической РТПХ в период с 2014 по 2021

год с медианой времени наблюдения 513 дней (22–2688) и 1160 дней (176–2854) соответственно. Анализ проводился с момента развития РТПХ до даты последнего контакта в соответствии с рекомендациями EBMT.
Результаты. Острая РТПХ. У 54 пациентов развилось 70 эпизодов бактериальных инфекций (БИ). 100-дневная КЧ БИ составила 39,6% [95% ДИ (31,3–47,9)]. Основными возбудителями БИ были грам(–)бактерии: *K. pneumoniae* — 36 эпизодов (51,4%), *Pseudomonas* spp. — 12 эпизодов (17,1%). 14 эпизодов (20%) были вызваны грам(+) бактериями. Основными локализациями были пневмония и инфекция кровотока — 20 эпизодов (28,5%) каждая. Медиана дня развития БИ — 28 дней (0–91). 90 пациентов развили 129 эпизодов вирусных инфекций (ВИ). 100-дневная КЧ ВИ составила 67,9% [95% ДИ (59,2–75,2)]. Основные патогены: ЦМВ и ВГЧ 6 типа с 70 (53,4%) и 32 (24,4%) эпизодами. Самая частая локализация: реактивация в крови или костном мозге — 71 эпизод (54,2%). Медиана дня развития ВИ — 15,5 дня (0–88). 17 больных развили 17 эпизодов инвазивных микозов (ИМ). 100-дневная КЧ ИМ составила 11,4% [95% ДИ (6,7–17,6)]. ИМ были вызваны *Aspergillus* spp. в 14 случаях (82,3%) и *Candida* spp. в 3 случаях (17,7%). Основной локализацией был аспергиллез легких — 12 случаев (70,5%). Медиана дня развития ИМ — 38 дней (0–119). В многофакторном анализе (таблица) степень тяжести острой РТПХ ($p=0,017$) и поражение ЖКТ ($p=0,0038$) влияли на КЧ БИ, степень тяжести острой РТПХ влияла на КЧ ВИ ($p=0,009$). Только БИ значимо снижали ОВ в группе острой РТПХ — 64,2% [95% ДИ (47,6–76,7)] ($p=0,018$) (рис. 1). Хроническая РТПХ. У 30 пациентов развилось 43 эпизода БИ. КЧ БИ за 2,5 года составила 22,8% [95% ДИ (15,8–30,6)]. Доля грам(–)бактерий: *K. pneumoniae* и *Pseudomonas* spp. с 17 (39,5%) и 6 (14%) эпизодами соответственно; грам(+) — 9 эпизодов (21%). Основные локализации: пневмония — 25 случаев (58,1%) и синусит — 9 (20,1%). Медиана дня

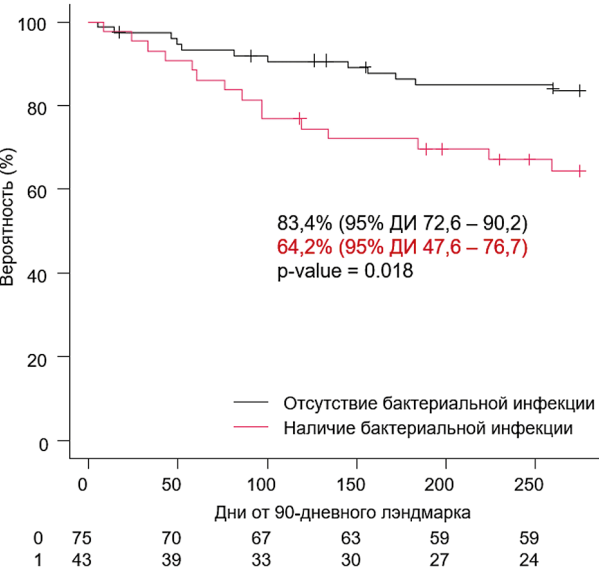


Таблица. Факторы риска инфекционных осложнений при острой и хронической РТПХ

	Бактериальные инфекции						Вирусные инфекции						Инвазивные микозы					
	Однофакторный			Многофакторный			Однофакторный			Многофакторный			Однофакторный			Многофакторный		
	ОР	95% ДИ	p-value	ОР	95% ДИ	p-value	ОР	95% ДИ	p-value	ОР	95% ДИ	p-value	ОР	95% ДИ	p-value	ОР	95% ДИ	p-value
Острая РТПХ																		
Степень тяжести РТПХ	2.3	1.65–3.2	<0.0001	1.9	1.1–3.4	0.017	1.7	1.2–2.4	0.0017	1.8	1.1–3.0	0.0092	2.2	1.2–4.0	0.0074	2.0	0.6–6.3	0.2
RIS-MAC	2.7	0.8–9.1	0.098	-	-	-	1.2	0.6–2.4	0.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Источник: СК	0.8	0.4–1.6	0.62	-	-	-	1.1	0.6–1.8	0.68	-	-	-	0.6	0.2–1.7	0.34	-	-	-
Группа риска "Salvage"	2.0	1.1–3.4	0.01	1.6	0.9–2.8	0.12	1.2	0.8–1.8	0.33	1.0	0.7–1.6	0.8	2.1	0.7–5.8	0.14	1.9	0.7–5.5	0.2
Число компонентов профилактики РТПХ	1.4	0.9–2.2	0.11	-	-	-	1.0	0.7–1.4	0.6	-	-	-	0.9	0.4–1.8	0.88	-	-	-
РТПХ печени	1.1	0.9–1.4	0.057	0.8	0.6–1.0	0.17	1.2	1.0–1.4	0.02	1.0	0.8–1.2	0.9	1.4	1.0–1.9	0.013	1.1	0.7–1.8	0.6
РТПХ ЖКТ	1.5	1.3–1.7	<0.0001	1.3	1.1–1.6	0.0038	1.1	0.9–1.2	0.15	1.0	0.8–1.1	0.7	1.1	0.8–1.5	0.4	0.8	0.6–1.3	0.49
Хроническая РТПХ																		
Степень тяжести РТПХ	1.5	0.9–2.6	0.09	-	-	-	1.5	0.9–2.5	0.052	-	-	-	12.3	1.9–80.2	0.0083	-	-	-
RIS-MAC	1.8	0.5–6.5	0.33	-	-	-	0.8	0.3–2.1	0.7	-	-	-	0.69	0.1–2.3	0.49	-	-	-
Источник: СК	1.1	0.5–2.6	0.69	-	-	-	0.9	0.4–2.0	0.9	-	-	-	1.2	0.3–4.7	0.73	-	-	-
Группа риска "Salvage"	2.0	0.9–4.4	0.08	1.5	0.6–3.5	0.33	2.7	1.3–5.8	0.0068	2.5	1.2–5.3	0.012	3.5	1.1–11.4	0.032	4.9	1.5–15.9	0.0068
Число компонентов профилактики РТПХ	0.7	0.5–1.2	0.29	-	-	-	0.8	0.5–1.3	0.58	-	-	-	0.8	0.4–1.7	0.67	-	-	-
РТПХ печени	0.7	0.5–1.1	0.2	0.7	0.5–1.1	0.24	1.1	0.8–1.5	0.41	1.1	0.8–1.4	0.51	1.1	1.2–3.9	0.0053	1.3	0.7–2.4	0.4
РТПХ ЖКТ	1.6	1.2–2.2	0.0014	1.6	1.1–2.2	0.0035	1.2	0.8–1.7	0.29	1.1	0.8–1.6	0.45	1.4	0.7–2.8	0.26	1.5	0.8–2.9	0.15
РТПХ легких	1.5	1.1–2.1	0.011	1.3	0.9–1.8	0.08	1.8	1.2–2.5	0.0009	1.7	1.2–2.6	0.0039	2.2	1.2–3.9	0.0053	2.5	1.5–4.4	0.0005

развития БИ — 56,5 дня (9–650). 41 пациент развил 52 эпизода ВИ. КЧ ВИ за 2,5 года составила 24,8% [95% ДИ (17,5–32,8)]. Основные патогены: ЦМВ — 25 случаев (48%) и ЭБВ — 7 случаев (13,5%). Самая частая локализация — реактивация в крови или костном мозге — 26 случаев (50%). Медиана дня развития ВИ — 75,5 дня (10–579). 13 больных развило 13 эпизодов ИМ. КЧ ИМ за 2,5 года составила 9,9% [95% ДИ (5,2–16,3)]. Инвазивный аспергиллез легких диагностирован в 12 случаях (92,3%) и в 1-м (7,7%) — мукомикоз легких (*Lichtheimia ramosa*). Медиана дня развития ИМ — 243 дня (115–523). В многофакторном

анализе поражение ЖКТ влияло на КЧ БИ ($p=0,0035$). Поражение легких и группа риска “salvage” значимо влияли на увеличение КЧ ВИ ($p=0,0039$, $p=0,012$) и ИМ ($p=0,0005$, $p=0,0068$). ИО значимо не влияли на 3-летнюю ОВ в группе хронической РТПХ.

Закключение. Кумулятивная частота ИО варьировала от 9,9 до 67,9% и зависела от этиологии возбудителя и вида РТПХ. Ключевыми факторами риска были степень тяжести РТПХ, поражение ЖКТ и легких, а также группа риска “salvage”. Только БИ в группе острой РТПХ значимо снижали ОВ.

Спиридонова А.А., Рогачева Ю.А., Попова М.О., Синяев А.А., Власова Ю.Ю., Бондаренко С.Н., Кулагин А.Д.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ СИНДРОМАЛЬНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, г. Санкт-Петербург

Введение. Диагностика и контроль бактериальных инфекций, рациональная эмпирическая антибактериальная терапия имеют решающее значение для успешного исхода инфекционного эпизода у пациентов онкогематологического профиля.

Цель. Оценить метод мультиплексной ПЦР-диагностики инфекционных заболеваний на примере технологии BioFire FilmArray у пациентов онкогематологического профиля.

Материалы и методы. Новая лабораторная технология мультиплексной ПЦР BioFire FilmArray объединяет в себе 3 наиболее важных принципа диагностики инфекций: быстроту получения результатов, высокую точность метода и возможность тестирования сразу на множество патогенов (бактерии, вирусы и грибы). Эти принципы лежат в основе «синдромального тестирования». При наличии у пациента совокупности признаков/симптомов инфекционного заболевания выполняется один комплексный тест, направленный на одновременную идентификацию нескольких десятков мишеней, включая возбудители и гены резистентности. В основе такой диагностики лежит мультиплексная ПЦР, выполняемая полностью в автоматическом формате, а результат исследования выдается приблизительно через 1 час. Анализ был проведен у 12 пациентов, которые получили лечение в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Медиана возраста — 44 года (6 месяцев — 66 лет). Основные характеристики — в таблице.

Результаты. Было проанализировано 16 образцов крови у 12 пациентов. При анализе были выявлены следующие возбудители: *Candida parapsilosis* — 20% ($n=3$), *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* комплекс — 6,7% ($n=1$), *Enterobacter cloacae* — 6,6% ($n=1$), *Klebsiella pneumoniae* — 25% ($n=4$), *Proteus* spp. — 6,7% ($n=1$), *Salmonella* spp. — 13,3% ($n=2$), *Staphylococcus epidermidis* — 13,3% ($n=2$), *Staphylococcus* spp. — 6,6% ($n=1$), возбудитель не был идентифицирован лишь в одном образце. Были идентифицированы следующие гены резистентности у бактерий семейства Enterobacterales ($n=8$): СТХ-М — 50% ($n=4$), NDM — 37,5% ($n=3$), ДНК генов карбапенемаз группы КРС — 12,5% ($n=1$), ДНК генов карбапенемаз группы ОХА-48-подобных — 25% ($n=2$). При дебюте фебрильной нейтропении (ФН) забор крови был выполнен у девяти пациентов, возбудитель был идентифицирован во всех

образцах. Направленная терапия была инициирована немедленно, летальные исходы составили — 33%, во всех случаях были ассоциированы с сепсисом *K. pneumoniae* с генами резистентности: СТХ-М — 100% ($n=3$), NDM — 100% ($n=3$), ОХА-48 — 2 (66%). У четырех пациентов мультиплексное ПЦР исследование крови проводилось в связи с длительной лихорадкой, возбудитель был выявлен у всех пациентов. Летальный исход зафиксирован у 50% ($n=2$), у обоих пациентов была выявлена *Candida parapsilosis*.

Закключение. Технология мультиплексной ПЦР BioFire FilmArray — перспективная и обнадеживающая методика не только для ранней диагностики возбудителя, но и для идентификации его при длительном текущем инфекционном процессе без определенной этиологии.

Таблица

Характеристика	%, n=12
	01.2022-12.2022
Медиана возраста	44 (0,6-66)
Мужчины	92% (11)
Основной диагноз	
	ОМЛ
	8% (1)
	ОЛЛ
	42% (5)
	ХМПЗ
	25% (3)
	ПВД
	17% (2)
	Другие
	8% (1)
Рецидив/прогрессирование	58% (7)
Вид терапии	
Трансплантация	58% (7)
	MRD
	14% (1)
	MUD
	29% (2)
	Гапло-ТГСК
	57% (4)
Химиотерапия	42% (5)

Солдатов Н.В.¹, Мельник Т.А.²

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ: ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

¹ГАЗУ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», г. Кемерово, ²ФГБОУ ВО «Государственный медицинский университет», г. Кемерово

Введение. У пациентов с онкогематологическими заболеваниями инфекционные осложнения являются одной из наиболее частых жизнеугрожающих проблем.

Цель. Выявить распространенность инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) респираторного тракта гематологических пациентов, причинно-значимые факторы, микробный пейзаж и тактику антибактериальной терапии (АБТ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации ($n=179$) стационарных пациентов отделения гематологии и химиотерапии ГАЗУ КОКБ с ИВЗ респираторного

тракта за 2021–2022 гг. Изучены клинические и микробиологические признаки ИВЗ респираторного тракта.

Результаты. Анализ результатов показал, что ИВЗ респираторного тракта составили 23,4% от общего количества пациентов, пролеченных в отделении гематологии и химиотерапии за изученный период. В 31,4% случаев развитию ИВЗ респираторного тракта предшествовало проведение полихимиотерапии (ПХТ) в условиях стационарной помощи и развитие цитопении в предшествующие 3 месяца и проведение противомикробной терапии в этот же период.

АБТ получали в объеме (рис. 1):

– цефтриаксон (51,5%);
– ампициллин/сульбактам (17,3%);
– цiproфлоксацин (16,1%);
– по 3% — ванкомицин и амикацин.

В стационаре микробиологическое исследование проводилось в 36,3% случаев, критерии чувствительности соответствуют клиническим рекомендациям «Определение чувствительности к антибактериальным препаратам», версия 2022 г. с рекомендациями EUCAST. Продукция карбапенемаз определялась методом инактивации карбапенемов, в 70% положительных результатов выявлена сапрофитная респираторная микрофлора, в 30% случаев — «проблемные» микроорганизмы — *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, представители семейства Enterobacterales.

Представители порядка Enterobacterales в 80% случаях были продуцентами БЛРС, их чувствительность составила (рис. 2):

- к меропенему и цефоперазону/сульбактаму — 60%;
- к амикацину 66,7%;



Рис. 1

– к пиперациллину/тазобактаму — 100%.

Анализ АБТ выявил, что в каждом четвертом случае (26,8%) антибактериальная терапия назначалась без учета стратификации рисков формирования резистентности и антианаэробной активности — преобладали в назначениях цефалоспорины 3-го поколения. При выделении «проблемных» микроорганизмов проводилась этиотропная АБТ препаратами резерва либо их комбинациями — меропенем/цефепим/амикацин или цефоперазон/сульбактам.

Заключение:

1. Эмпирическую АБТ ИВЗ респираторного тракта при повторных госпитализациях возможно следует проводить препаратами резерва или их комбинациями.
2. Этиологическим фактором ИВЗ респираторного тракта могут выступать «проблемные» микроорганизмы.

Развитие ИВЗ респираторного тракта в каждом третьем случае связано с предшествующей госпитализацией и проведением ПХТ в стационарных условиях.

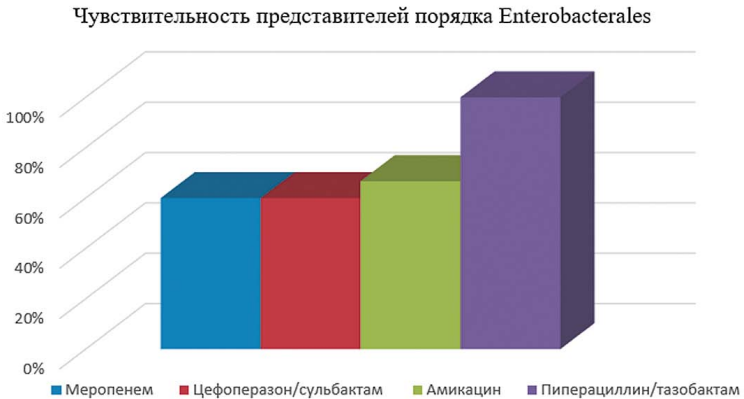


Рис. 2

Худайбергенова М.С., Меренков Е.А., Кемайкин В.М.

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА В ОТДЕЛЕНИИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАНИМАЦИИ

Национальный научный онкологический центр, г. Астана, Казахстан

Введение. (ТЛМ) — это измерение уровня лекарственных препаратов в биологических жидкостях (например, в крови или плазме). Используется для персонализации дозирования (доза, путь, частота и скорость введения лекарственного средства) и обеспечивает высокую вероятность терапевтического успеха при низкой токсичности. Учитывая иммуносупрессивный профиль онкогематологических пациентов, фебрильную нейтропению, значимые сопутствующие заболевания, различную массу тела, а также растущую антибиотикорезистентность, при которой для достижения терапевтической экспозиции необходимы более высокие дозы антимикробных препаратов, с целью оптимизации дозы и уменьшения токсического действия антимикробных препаратов с узким терапевтическим диапазоном действия с апреля 2022 года в нашем центре введен ТЛМ на ванкомицин и амикацин.

Цель. Достичь целевых показателей в крови, индивидуального подбора правильного режима приема и дозировки лекарственного препарата для каждого пациента, предупреждения развития токсических эффектов.

Материалы и методы. Всего было проведено 77 исследований крови у 45 пациентов, находившихся на тот момент в отделении онкогематологической реанимации, из них 18 пациентам проводили исследование 2 и более раз, до получения терапевтического диапазона. Забор крови проводился при введении или непосредственно перед введением следующей 3–5 дозы (C_{ss} min; минимальная равновесная концентрация).

Количество пациентов	Количество результатов	Женщины	Мужчины	ТЛМ на ванкомицин	ТЛМ на амикацин
39	77	23	13	55	22

Результаты:

Пациент №	Результат ТЛМ №1	Результат ТЛМ №2	Результат ТЛМ №3	Результат ТЛМ №4	Результат ТЛМ №5
Ванкомицин					
1	13,8	21,1	13,1		
2	40,8				
3	17,4	12,1	61,2	68,5	
4	15,6				
5	18,2	8,1			
6	8,8	24,5			
7	45,7	11,8			
8	5,9	13,1			
9	10,6				
10	0,2				
11	21,2	25,7	6,3	24,0	11,0
12	6,7	9,9	31,5		
13	13,0				
14	25,6	14,0			
15	9,3				
16	8,8				
17	18,1	8,2			
18	18,1	10,1	12,8		
19	9,1				
20	9,1				
21	15,1				
22	13,8				
23	26,3				
24	43,7				

Пациент №	Результат ТЛМ №1	Результат ТЛМ №2	Результат ТЛМ №3	Результат ТЛМ №4	Результат ТЛМ №5
25	27,4				
26	19,6	15,6	42,8	13,6	
27	24,0	13,2			
28	19,1				
29	13,1				
30	12,8				
31	1,0				
32	15,8				
Амикацин					
1	1,8				
2	2,1	2,8			
3	2,5				
4	0,3				
5	0,0				

Пациент №	Результат ТЛМ №1	Результат ТЛМ №2	Результат ТЛМ №3	Результат ТЛМ №4	Результат ТЛМ №5
6	23,1				
7	1,7				
8	3,6				
9	0,4	0,4	0,5		
10	1,0	5,5	1,7		
11	1,5	2,7			
12	0,3	0,5			
13	0,6	1,3	0,8		

Закключение. ТЛМ необходим для индивидуализации доз препаратов с узким терапевтическим диапазоном, безопасной и эффективной терапии. При интерпретации измерений концентрации лекарственного средства необходимо учитывать такие факторы, как время отбора проб, история дозирования, реакция пациента и желаемые клинические цели. Кроме того, ТЛМ способствует снижению общей стоимости медикаментозной терапии и сдерживанию антибиотикорезистентности.

Шардаков В.И., Назарова Е.Л., Докшина И.А.

ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России», г. Киров

Введение. Частота и тяжесть инфекционных осложнений у больных гемобластозами во многом зависит от сохранности факторов врожденного иммунитета. В этой связи изучение функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов при заболеваниях системы крови по-прежнему остается весьма перспективным направлением. Наличие у нейтрофилов растворимых, мембранно-ассоциированных и цитозольных рецепторов, объединенных под названием паттерн-распознающих рецепторов (ПРР), позволяет этим клеткам распознавать и элиминировать основные группы патогенов, в том числе и посредством фагоцитоза, включающего в себя кислородзависимый и кислороднезависимый киллинг микроорганизмов.

Цель. Оценка сохранности этих двух механизмов дезактивации патогенов у больных неходжкинскими лимфомами (НХЛ).

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 50 больных НХЛ (мужчин — 30, женщин — 20), медиана возраста — 59 лет. В исследования включены пациенты с индолентным течением лимфом, в период с момента постановки диагноза до начала химиотерапии. Группу сравнения составили 50 здоровых людей — доноров крови и её компонентов. Оценивали фагоцитарную функцию и активность кислородзависимого киллинга в нейтрофильных гранулоцитах в спонтанном и стимулированном НСТ-тесте. Состояние кислороднезависимого механизма микробицидности определяли по содержанию в нейтрофилах α -дефенсинов, используя метод М.Г. Шубича (1987), с подсчетом процента позитивных клеток и определением среднего цитохимического показателя реакции (СЦПР).

Результаты. В исследованиях установлено, что при сохранности морфологической структуры нейтрофильных гранулоцитов их функциональная активность оказалась сниженной. Так, процент позитивных клеток в латекс-тесте составил $68,0 \pm 2,40$ (в группе сравнения — $74,5 \pm 2,10\%$; $p < 0,05$). Оценка кислородзависимого потенциала нейтрофилов в НСТ-тесте выявила их слабый ответ на стимуляцию. Если в спонтанной пробе процент формазанпозитивных клеток был сопоставим с данными группы сравнения (у больных — $12,2 \pm 1,14\%$, в контрольной группе — $12,4 \pm 0,90\%$), то при стимуляции нейтрофилов их ответ был различным: у пациентов — $19,8 \pm 2,25\%$, а в группе контроля — $27,8 \pm 2,41\%$; $p < 0,05$. Соответственно величина индекса стимуляции (ИС) в этом тесте имела свои отличия в названных группах (у больных — $1,5 \pm 0,20\%$, в группе сравнения — $2,2 \pm 0,11\%$; $p < 0,05$). Исследования содержания в нейтрофильных гранулоцитах α -дефенсинов, входящих в состав азурофильных гранул, выявили снижение их количества у пациентов. Если в нейтрофилах здоровых лиц данный фермент наблюдался в 100% клеток (СЦПР — $2,12 \pm 0,02$ ед.), то у больных эти показатели составили $92,0 \pm 2,38\%$ и $1,98 \pm 0,02$ ед. соответственно; $p < 0,05$.

Закключение. Полученные данные свидетельствуют о функциональной неполноценности нейтрофилов у больных НХЛ. Изменения затрагивают как состояние НАДФН-оксидазной системы (показатели НСТ-теста), так и ослабление лизиса поглощенных микробов, который в большей степени обеспечивается α -дефенсином. В настоящий момент ведутся исследования функции нейтрофилов в зависимости от скорости прогрессии НХЛ.

Штыркова С.В., Данишян К.И., Клясова Г.А.

ПЕРИАНАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ДЕБЮТЕ ГЕМОБЛАСТОЗА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Инфекционные осложнения являются частым вариантом манифестации гемобластозов. Частота периаанальной инфекции (ПИ) составляет 5,8–7,9% среди взрослых пациентов с острыми лейкозами, из них примерно у 20,0% ПИ может развиваться в дебюте гемобластога и быть первым поводом для обращения за медицинской помощью.

Цель. Изучить частоту и клинические варианты ПИ, развившейся в дебюте онкогематологического заболевания.

Пациенты и методы. В проспективное исследование включены онкогематологические пациенты НМИЦ гематологии, у которых в дебюте заболевания, до начала химиотерапии (ХТ) развились эпизоды ПИ.

Результаты. С 2016 по 2020 г. ПИ была выявлена у 132 пациентов с гемобластозами, у 13 (9,85%) из них — в дебюте заболевания (неходжкинская лимфома, $n=3$, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ),

$n=3$, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), $n=2$, множественная миелома (ММ), волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ) и миелодиспластический синдром (МДС) — по 1 пациенту). Мужчин было 10; женщин 3, возраст от 18 до 62 лет (медиана 45,5). Клиническими проявлениями ПИ были параректальные абсцессы у 9 (69,23%) пациентов, обострение анальных трещин с развитием воспалительного инфильтрата — у 3 (23,08%), свищ — у 1 (7,69%). Консервативное лечение антибиотиками проводилось 4 больным, срочные операции выполнены 9 (69,23%). Диагноз гемобластога был установлен на момент лечения ПИ у 9 (69,23%) из 13 пациентов, у остальных — при повторных обращениях на фоне ухудшения состояния. Недиагностированным гемобластоз оставался чаще у пациентов с «компенсированными» показателями гемограммы. У 5 (38,46%) пациентов с ПИ отмечались симптомы, характерные для прогрессирования гемобластога, такие как геморрагический синдром ($n=2$),

почечная недостаточность с необходимостью гемодиализа ($n=2$), пневмония ($n=2$). У 5 (38,46%) из 13 пациентов отмечено существенное удлинение срока между обращением за медицинской помощью по поводу ПИ и началом ХТ гемобластоза, которое варьировало от 18 до 49 суток. Промедление с ХТ было связано с неустовленным диагнозом гемобластоза (ОМЛ в 2 случаях, множественная миелома в 1), прогрессированием ПИ и сепсисом на фоне нейтропении.

Штыркова С.В., Данишян К.И., Чабаяева Ю.А., Куликов С.М., Клясова Г.А.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВОВ ПЕРИАНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Отличительной особенностью периаанальной инфекции (ПИ) является рецидивирующее течение.

Цель. Изучение факторов риска развития рецидивов ПИ у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое исследование (2016–2020 гг.) были включены пациенты с опухолевыми заболеваниями системы крови, у которых на любом этапе химиотерапии (ХТ) развились эпизоды ПИ. Изучение факторов риска рецидивов ПИ проводили в ходе сравнения отдельных клинических параметров групп пациентов, имевших один и несколько инфекционных эпизодов.

Результаты. Всего было изучено 158 эпизодов ПИ у 132 пациентов (мужчин — 64; женщин — 68), медиана возраста 40 лет (17–77)). Рецидивы ПИ развились у 22 (16,67%) пациентов. Развитие рецидивов отмечено чаще у пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) (63,64%), чем у пациентов с другими гемобластозами (37,27%) (ОР 2,94; 95% ДИ 1,14–7,62; $p < 0,0320$). Повторные эпизоды ПИ возникли на фоне проведения программ ХТ в 96,15% случаев, чаще на этапе консолидации ХТ острых лейкозов (38,5%), чем на других этапах терапии (17,42%) (ОР 2,96; 95% ДИ 1,19–7,35; $p < 0,013$). Источниками инфицирования при рецидивах являлись анальные трещины

Заключение. ПИ может быть инфекционным осложнением, развивающимся в дебюте онкогематологического заболевания. В этой связи крайне важным является выполнение перед операцией общего анализа крови с лейкоцитарной формулой. Неустовленный диагноз гемобластоза и неэффективность оперативного лечения парапроктита у больных с нейтропенией были главными причинами промедления в противоопухолевом лечении.

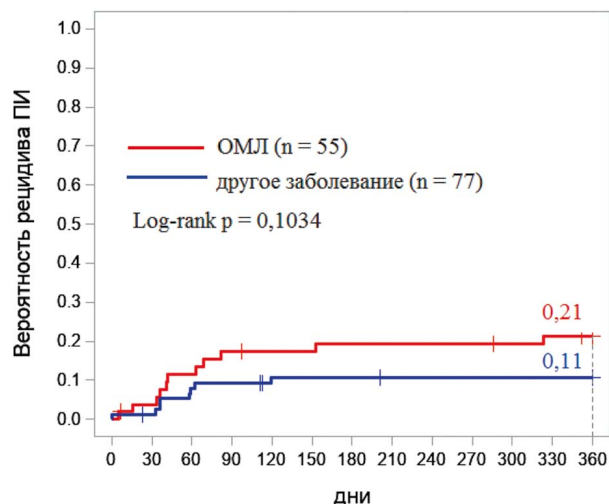


Рис. 1. Вероятность развития рецидива периаанальной инфекции в зависимости от варианта гематологического заболевания

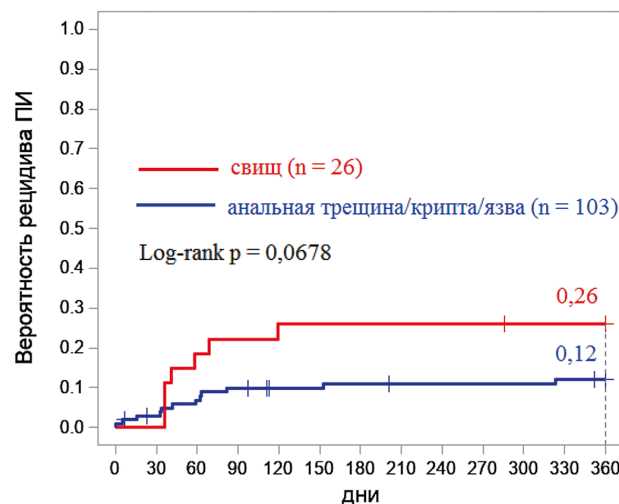


Рис. 2. Вероятность развития рецидива периаанальной инфекции в зависимости от источника инфицирования

Штыркова С.В., Соболева О.А., Сабиров К.Р., Новиков В.А., Данишян К.И.

СЛОЖНЫЕ ФОРМЫ ОСТРОГО ПАРАПРОКТИТА У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Инфекционные поражения клетчаточных пространств и органов малого таза у онкогематологических пациентов ассоциированы с высокой летальностью (более 60%) по причине сложной диагностики, высокой частоты сепсиса, длительной репарации ран и отсутствия возможности для реализации программ химиотерапии (ХТ).

Цель. Разработать алгоритм диагностики и тактику лечения сложных форм острого парапроктита (ОП) у онкогематологических больных.

Материалы и методы. В исследование, выполненное в НМИЦ гематологии с января 2021 по декабрь 2022 г., были включены пациенты с гемобластомами и сложными формами ОП: супраректальным абсцессом, флегмоной таза, поражением тазовых органов или прямой кишки выше зубчатой линии. Объем поражения оценивался клинически и по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Проводили микробиологическое исследование ректальных мазков или биоптатов ран. При температуре тела 38 °C и выше исследовали

гемокультуру. Дренирование абсцессов выполняли параректальным доступом. Антибактериальную терапию начинали до операции и продолжали в послеоперационном периоде до нормотермии и редукции очагов инфекции. Сигмостомию выполняли пациентам с обширными параректальными ранами, нейтропенией, сепсисом. Вакуум-инстилляционная терапия применялась у стомированных больных.

Результаты. Сложные формы ОП были выявлены у 7 (8,97%) из 78 пациентов с ПИ. Мужчин было 4, женщин — 3, в возрасте от 32 до 63 лет (медиана 48,9). Острые лейкозы были у 5 пациентов (острый миелоидный лейкоз $n=3$, острый лимфобластный лейкоз $n=2$), ХТ проводилась 4 больным. Лейкоциты $\leq 1000 \times 10^9/\text{л}$ были у 5 (71,42%) пациентов. В связи с сепсисом 4 пациента находились в отделении реанимации. Пельвиоректальные абсцессы были выявлены у всех пациентов, у 2 — перфорация прямой кишки, у 1 — флегмона промежности, у 1 — ректовагинальный свищ. Диагноз, установленный при визуальном осмотре, был скорректирован после МРТ в 6 из 7 случаев. После МРТ у 4 пациентов обнаружены абсцессы, у 2 — перфорация прямой кишки. Возбудители были представлены ассоциациями микроорганизмов, чаще встречались штаммы

Klebsiella spp. (34,78%); *Pseudomonas aeruginosa* (17,39%) и *Candida* spp. (13,04%). Гемокультуры получены у 4 (57,14%) больных и были представлены *Klebsiella pneumoniae* БЛРС ($n=2$), *Escherichia coli* БЛРС ($n=1$), *Pseudomonas aeruginosa* ($n=1$). Дренирование абсцессов выполнено всем пациентам, в 3 случаях — сигмостомию и вакуум-инстилляционная терапия. В послеоперационном периоде во всех случаях отмечалась фебрильная лихорадка с периодами нормотермии в течение 1 месяца. Повторные операции были выполнены 5 (71,42%) пациентам и включали иссечение параректального свища — 1, пластику ректовагинальной перегородки — 1, пластику промежности — 1, закрытие сигмостомы — 2. Репарация ран была достигнута у всех пациентов. Умерло 2 пациента в сроки 50 и 215 дней от причин, не связанных с ОП.

Закключение. МРТ органов малого таза — метод диагностики, необходимый для определения объема поражения при сложных формах ОП. Основными методами контроля инфекции являются дренирование абсцессов и антибактериальная терапия. С целью стимуляции репарации ран при сложных формах ОП возможно применение вакуум-инстилляционной терапии.

Янбухтина В.Р.¹, Моисеев И.С.¹, Трофимов В.И.²

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО ТОКСИЧЕСКОГО И ИНФЕКЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, г. Санкт-Петербург, ²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург

Введение. Дифференциальная диагностика поражения легких различной этиологии у пациентов онкогематологического профиля сложна, поскольку проявления этого поражения при различных вариантах лечения неспецифичны. Самой частой причиной изменений в бронхолегочной системе являются инфекции, однако неинфекционные причины также вносят значительный вклад в клиническое течение гемобластоза и смертность пациентов. Одной из наиболее актуальных проблем последних лет является лекарственно-индуцированное поражение легких, для которого на настоящий момент не существует утвержденных рекомендаций с дифференциально-диагностическими критериями.

Цель. Выявление сходств и различий между пневмотоксическим и инфекционным процессом по данным, рутинно получаемым в реальной клинической практике, поиск специфических характеристик и оценка перспектив дополнительных методов исследования.

Материалы и методы. В группу исследования вошло 38 пациентов с поражением легких, вызванным получаемой специфической лекарственной терапией (группа 1). В группу сравнения вошло 38 пациентов с инфекционным поражением легких, получающих те же препараты (группа 2). Были ретроспективно изучены данные анамнеза, клинического течения, инструментальных исследований и стандартных лабораторных исследований. Для анализа использовались непараметрические статистические методы: критерий Манна — Уитни, хи-квадрат, критерий Краскела — Уоллеса. Для оценки чувствительности и специфичности различных факторов в отношении лекарственно-индуцированного поражения производилось построение ROC-кривых.

Результаты. Среди пациентов с лекарственно-индуцированным поражением легких преобладали больные с лимфомами (63%, $p=0,02$). У пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию

гемопоэтических стволовых клеток, пневмотоксические осложнения развивались не ранее чем через месяц после вмешательства, инфекционные — только в ранние сроки ($p=0,02$). Были выявлены статистически значимые различия в преобладании у пациентов с лекарственно-индуцированным поражением отягощенного аллергологического анамнеза и аутоиммунных заболеваний ($p=0,03$). Ведущим симптомом у пациентов первой группы была одышка (68% случаев, $p<0,05$), второй — повышение температуры тела (92% случаев, $p<0,05$); также частым симптомом был кашель — у 19 и 13% пациентов соответственно. Во второй группе у 58% пациентов было выявлено преобладание случаев параллельно протекающего мукозита, в первой группе он не встречался ($p<0,05$). Наиболее частым рентгенологическим паттерном (по 71% случаев каждой из групп) было затемнение легочной ткани по типу «матового стекла», у пациентов второй группы часто сочетающееся с инфильтративными изменениями и утолщением стенок бронхов (в 53 и 42% случаев соответственно, $p=0,04$ и $p=0,01$). Среди лабораторных результатов наблюдались различия между группами в уровне лейкоцитов, эозинофилов, С-реактивного белка и креатинина ($p<0,05$).

Закключение. Полученные данные указывают на ценность сбора анамнеза у пациентов с подозрением на лекарственно-индуцированное поражение легких, а также определяют группы риска. На основании выявленных отличий предложена шкала для дифференциальной диагностики лекарственно-опосредованного и инфекционного поражения легких с высокой чувствительностью и специфичностью, которая включает результаты общедоступных методов исследования. Актуален дальнейший поиск более специфичных, но в то же время универсальных для различных препаратов критериев токсического поражения легких.