

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК: ЭТИОЛОГИЯ, СТРУКТУРА, ФАКТОРЫ РИСКА

М.Ю. Аверьянова¹, В.Н. Вавилов¹, С.Н. Бондаренко¹, О.С. Успенская¹, Н.В. Станчева¹, Е.В. Семенова¹, А.Г. Волкова¹, Б.И. Смирнов², И.Б. Баранова³, Л.С. Зубаровская¹, Н.Н. Клишко⁴, Б.В. Афанасьев¹

¹Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет им. В.И. Ульянова, Санкт-Петербург

³Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

⁴Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Bacterial infections in pediatric and adolescent in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: etiology, structure, risk factors

M.Yu. Averyanova¹, V.N. Vavilov¹, S.N. Bondarenko¹, O.S. Uspenskaya¹, N.V. Stancheva¹, E.V. Semenova¹, A.G. Volkova¹, B.I. Smirnov², I.B. Baranova³, L.S. Zubarovskaya¹, N.N. Klimko⁴, B.V. Afanasyev¹

¹Institute of Children Hematology and Transplantation named after R.M. Gorbacheva of Saint-Petersburg State Medical University named after academic I.P. Pavlov, Saint-Petersburg

²Saint-Petersburg State Electrotechnical University named after V.I. Ulianov, Saint-Petersburg

³Saint-Petersburg State Medical University named after academic I.P. Pavlov, Saint-Petersburg

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

Резюме. Обследовано 155 пациентов детского и подросткового возраста со злокачественными заболеваниями системы крови после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). У 80 % больных на разных этапах после алло-ТГСК развились бактериальные осложнения различной степени тяжести. Основными факторами риска бактериальных инфекций были диагноз острого лейкоза (73 %), развитие острой «реакции трансплантат против хозяина» (61 %), тяжелые инфекционные осложнения в анамнезе до трансплантации (30 %), реактивация цитомегаловирусной инфекции (51 %). Основные возбудители: *Kl. pneumoniae* (15 %), *Escherichia coli* (8 %), *Enterobacter sp.* (7 %), *Pseudomonas sp.* (6,5 %), *Enterococcus sp.* (16,5 %), *S. epidermidis* (13,5 %). Наиболее часто возникает поражение мочевыводящих путей (30,6 %), легких (22,5 %) и бактериемия (38,7 %). Отмечен рост резистентности к ципрофлоксацину среди энтеробактерий, аэробной и грам-положительной кокковой флоры. Общая выживаемость больных с развившимися бактериальными осложнениями составила 36,3 % ($p < 0,001$). Статистически значимо ухудшает показатели общей выживаемости больных с бактериальными инфекциями количество инфекционных эпизодов ($p < 0,001$) и их тяжесть ($p < 0,001$).

Ключевые слова: трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, бактериальные инфекции, факторы риска.

Abstract. 155 children and adolescents who had been diagnosed oncohematological diseases and had undergone allogeneic hemopoetic stem cell transplantation were examined. In post-transplant period 80 % of patients developed different bacterial complications. Main risk factors of bacterial infections were acute leukemia (73 %), acute «graft versus host disease» (61 %), severe infectious complications before HSCT (30 %), cytomegaloviral reactivation (51 %). Main causative agents were *Kl. pneumoniae* (15 %), *Escherichia coli* (8 %), *Enterobacter sp.* (7 %), *Pseudomonas sp.* (6,5 %), *Enterococcus sp.* (16,5 %), *S.epidermidis* (13,5 %). Most frequent involved sites are urinary tract (30,6 %), lungs (22,5 %) and bacteriemia (38,7 %). Rise in ciprofloxacin resistans among Entorobactri, aerobic and Gram-positive cocci. General survival rate of patients with bacterial complications was 36,3 % ($p < 0,001$). Number of infectious episodes and their severity were statistically significant (both $p < 0,001$) deteriorating factor for general survival rate.

Key words: allogeneic hemapoetic stem cell transplantation, bacterial infections, risk factors.

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является современным и эффективным методом лечения целого ряда гематологических, онкологических, аутоиммунных и наследственных заболеваний [1–4]. Одной из серьезных проблем, а также причиной неудач трансплантации у детей и взрослых является развитие тяжелых инфекционных осложнений [5–7]. Реципиенты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) имеют высокий риск развития бактериальных, грибковых, вирусных инфекций за счет длительной гранулоцитопении, дефекта системы фагоцитоза, нарушения клеточного и гуморального иммунитета, функциональной асплениии. Развитие иммунных осложнений, таких как острая или хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), длительное применение иммуносупрессивных препаратов, использование системных глюкокортикостероидов в периоде после алло-ТГСК значительно повышают риск развития инфекций, в том числе и вызываемых условно-патогенными микроорганизмами [8–10].

Цель исследования — изучить частоту, характер, локализацию бактериальных осложнений у пациентов в течение первого года после алло-ТГСК, а также спектр микроорганизмов, вызывающих эти осложнения.

Материалы и методы

В исследование включены 155 пациентов детского (до 14 лет) и подросткового (14–21 лет) возраста со злокачественными заболеваниями системы крови и наследственными заболеваниями, перенесших алло-ТГСК в период с ноября 2008 г. по июнь 2011 г. в клинике Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Период наблюдения пациентов после алло-ТГСК составил 1 год (365 дней). Демографические характеристики, распределение пациентов в зависимости от диагноза и стадии заболевания представлены в таблице 1.

Тяжелые БИ в анамнезе до алло-ТГСК имели 30% (46) пациентов, у 47% (73) были выявлены хронические очаги инфекции. Неинфекционные хронические заболевания наблюдались среди 41% (63) пациентов. Характеристики проведения алло-ТГСК представлены в таблице 2.

Таблица 1

Характеристика пациентов: возраст, пол, диагноз и стадии заболевания на момент алло-ТГСК

Параметр	Значение, год или % (абс.)
Длительность болезни, мес. (медиана)	3 года (1 мес. — 17 лет)
Возраст, лет (медиана)	12 лет (4 мес. — 21 год)
<i>Пол</i>	
Мужской	67% (104)
Женский	33% (51)
<i>Диагноз</i>	
Острый лейкоз	73% (113)
Острый миелоидный лейкоз	33% (51)
Острый лимфобластный лейкоз	40% (62)
Хронический миелолейкоз	6% (10)
Злокачественные лимфомы	3% (4)
Миелодиспластический синдром	7% (11)
Апластическая анемия, тяжелая степень	4% (6)
Другие незлокачественные заболевания	7% (11)
<i>Стадия на момент ТГСК</i>	
Ремиссия	37% (57)
Рецидив	47% (73)

Таблица 2

Характеристики проведения алло-ТГСК

Параметры сравнения	Значение, % (абс.)
<i>Источник аллогенных гемопоэтических стволовых клеток:</i>	
Костный мозг	42% (65)
Гемопоэтические стволовые клетки периферической крови	39% (61)
Комбинация костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток периферической крови	19% (29)
<i>Тип донора, HLA-совместимость:</i>	
Неродственный, совместимый	45% (70)
Неродственный, частично совместимый	8% (12)
Родственный, совместимый	17% (27)
Родственный, частично совместимый	30% (46)
<i>Режим кондиционирования (РК):</i>	
Миелоаблативный	39% (61)
Немиелоаблативный	61% (94)
Клеточность трансплантата, CD34 ⁺ клеток 10 ⁶ /кг (медиана)	6,0 (0,3-45,6)

Окончание таблицы 2

Параметры сравнения	Значение, % (абс.)
Иммуносупрессивная терапия в составе режима кондиционирования:	
Флударабин	55% (85)
Антилимфоцитарный иммуноглобулин (АТГ)	68% (106)
Алемтузумаб/ритуксимаб	17% (27)
Иммуносупрессия в периоде после алло-ТГСК:	
Глюкокортикостероиды (ГКС)	54% (84)
Моноклональные антитела (МАТ: ритуксимаб, инфликсимаб, алемтузумаб, даклизумаб, этанарцепт)	36% (56)
Экстракорпоральный фотоферез	8% (12)
Назначение гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (Г-КСФ) для стимуляции гемопоэза	57% (88)
Использование внутривенных иммуноглобулинов в периоде после алло-ТГСК	78% (121)

Отбор пациентов для проведения алло-ТГСК, выбор режима кондиционирования, профилактики острой РТПХ осуществляли в соответствии с рекомендациями Европейской рабочей группы по трансплантации костного мозга (ЕВМТ). Всем пациентам проводилась медикаментозная антибактериальная профилактика фторхинолонами (ципрофлоксацин 0,1 г/кг 2 раза в день) с момента начала режима кондиционирования и на всем протяжении нейтропении до момента восстановления числа нейтрофильных гранулоцитов до $0,5 \times 10^9/\text{л}$ абсолютного числа лейкоцитов $1,0 \times 10^9/\text{л}$, либо до начала системной антибактериальной терапии. Профилактика инфекционных осложнений проводилась в соответствии с рекомендациями по профилактике инфекционных осложнений у реципиентов алло-ТГСК Центра по контролю заболеваемости (CDC), Американского общества трансплантации крови и костного мозга (ASBMT), Американского общества инфекционных болезней (IDSA), Центра международного исследования трансплантации крови и костного мозга (СІВМТR). Для диагностики сепсиса использовали критерии Европейского общества интенсивной терапии (ESICM, 2001), Интернациональной организации Сепсис-Форум (ISF, 2003).

Материалом для выявления возбудителей БИ дыхательных путей была бронхоальвеолярная лаважная жидкость (БАЛ). Для диагностики инфекций мочевыводящих путей исследовали пробы мочи средней порции или полученной с помощью моче-

вого катетера. Для диагностики БИ ЛОР-органов материалом для исследования были отделяемое из уха, содержимое околоносовых пазух. Для определения возбудителей бактериемии брали парные пробы крови из центрального венозного катетера и периферической вены. Выделение чистых культур микроорганизмов и их идентификацию, а также определение чувствительности к антибиотикам осуществляли на базе бактериологической лаборатории СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Посев материала проводился по общепринятой международной схеме [11]. Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли с использованием автоматического анализатора «VITEK-2» фирмы bioMerieux (Франция). Исследование чувствительности проводили диско-диффузным методом в соответствии с рекомендациями NCCLS [12] на агаре Мюллера – Хинтона и методом серийных разведений на анализаторе «VITEK-2». Интерпретацию данных о чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам, полученных диско-диффузным методом, осуществляли в соответствии с требованиями NCCLS [12]. Интерпретация результатов, полученных методом серийных разведений, проводилась автоматически экспертной программой анализатора «VITEK-2».

Для анализа полученных данных использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Анализ выживаемости проводили по методу Каплан – Майер, используя лог-ранк-тест для оценки достоверности различий. При оценке результатов тестирования статистически достоверными считали различия при значениях $p < 0,05$. Многофакторный анализ выполняли с помощью метода пошаговой логистической регрессии. Обработку результатов проводили с использованием стандартного пакета статистических программ Excel® 10.0, Microsoft, Inc., 2002 и SPSS, version 15, StatSoft, Inc.

Результаты и обсуждение

В результате исследования от 155 пациентов получено 873 положительных посева патогенной или обильный рост условно-патогенной флоры. У 124 (80%) пациентов на разных этапах после алло-ТГСК идентифицировано 287 состояний, которые были классифицированы как бактериальные инфекционные осложнения различной этиологии и локализации, из них доказанных микробиологически 253 (88%) и имеющих только клинические проявления – 34 (12%) эпизода. Спектр возбудителей БИ у пациентов после алло-ТГСК многообразен. В этиологической структуре Гр(-) флору наблюдали несколько чаще по сравнению с Гр(+) (55% против 45% соответственно). Основные выделенные бактериальные патогены представлены в таблице 3. Классификация бактерий представлена в соответствии с руководством по систематической бактериологии Д. Берджи [13].

Таблица 3

Основной спектр бактерий (n=873), выявляемых у больных после алло-ТГСК

Возбудители	Абс. (%)	Возбудители	Абс. (%)
Грам-положительные возбудители, n = 394 (45%)		Грам-отрицательные возбудители, n = 479 (55%)	
Грам-положительные кокки	325 (37%)	Факультативно анаэробные грам-отрицательные палочки	290 (33%)
Семейство Staphylococcaceae	151 (16,5%)	Семейство Enterobacteriaceae	290 (33%)
Staphylococcus epidermidis	119 (13,5%)	Klebsiella pneumoniae	132 (15%)
Staphylococcus saprophyticus	14 (2%)	Klebsiella oxytoca	9 (1%)
Staphylococcus aureus	18 (2%)	Enterobacter cloacae	64 (7%)
Семейство Streptococcaceae	56 (6,5%)	Escherichia coli	72 (8%)
Streptococcus viridans spp.	56 (6,5%)	Citrobacter freundii	13 (2%)
Семейство Enterococcaceae	157 (16,5%)	Грам-отрицательные аэробные и микроаэрофильные палочки	104 (12%)
Enterococcus faecalis	101 (11,5%)	Семейство Moraxellaceae	48 (5,5%)
Enterococcus faecium	46 (5%)	Acinetobacter baumannii	48 (5,5%)
Другие грам-положительные	40 (4,5%)	Семейство Pseudomonadaceae	56 (6,5%)
		Pseudomonas aeruginosa	56 (6,5%)
		Другие грам-отрицательные	85 (10%)

Встречаемость возбудителей (табл. 4), ранее считавшихся редкими или малопатогенными, составила 5–10%. Однако вызываемые ими инфекции характеризуются высокой летальностью, что объясняется трудностями идентификации данных микроорганизмов, наличием ограниченного числа антибиотиков, эффективных в отношении этих бактерий [14, 15].

При анализе спектра выявленных микроорганизмов за время наблюдения отмечалась тенденция к возрастанию общей доли Гр(+) флоры (42% в 2008–2009 гг. против 47% в 2010–2011 гг.), Enterococcus spp. (14% в 2008–2009 гг. против 19,5% в 2010–2011 гг.), резистентных к ванкомицину энтерококков (4% в 2008–2009 гг. против 9,5% в 2010–2011 гг.), а также других Гр(-) микроорганизмов (7% в 2008–2009 гг. против 12% в 2010–2011 гг.) с достоверностью различий $p < 0,001$. Резистентный к оксацилину Staphylococcus aureus был выявлен в 17% случаев, роста числа инфекционных осложнений, им обусловленных, не отмечалось.

Локализация и этиологическая структура БИ у пациентов после алло-ТГСК представлена в таблице 5. По результатам исследования выявлено преобладание инфекций, вызванных Гр(-) флорой. В структуре локализации БИ преобладали бактериемии (39%), инфекции мочевыводящих путей (31%), поражение дыхательных путей, легких составило 22,5%. Наиболее значимыми возбудителями являлись Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Enterobacter sp., Pseudomonas sp., Enterococcus sp., Staphylococcus epidermidis.

Таблица 4

Другие грам-положительные и грам-отрицательные бактерии, выявляемые у больных после алло-ТГСК

Другие грам-положительные возбудители, n = 40 (4,5%)	Другие грам-отрицательные возбудители, n = 85 (10%)
Грам-положительные кокки	Грам-отрицательные аэробные и микроаэрофильные палочки
Leuconostoc spp.	Sphingomonas paucimobilis
Micrococcus luteus	Pseudomonas delftia acidovorans
Kocuria rosea	Pseudomonas fluorescens
Kocuria varians	Pseudomonas paucimobilis
Rothia mucilaginosa	Pseudomonas putida
Granulicatella adiacens	Pseudomonas stutzeri
Спорообразующие грам-положительные палочки	Burkholderia cepacia
Bacillus spp.	Stenotrophomonas maltophilia
	Achromobacter xylosoxidans
Спорообразующие грам-положительные палочки неправильной формы	Comamonas testosteroni
Corynebacterium jeikeium	Ralstonia mannitolityca
Corynebacterium urealyticum	Chryseobacterium indologenes
Corynebacterium amycolatum	Факультативно анаэробные грам-отрицательные палочки
	Proteus mirabilis
	Proteus vulgaris
	Serratia marcescens
	Pantoea spp.
	Raoultella ornithinolytica

Этиология и локализация микробиологически доказанных БИ у больных после алло-ТГСК (случаи)

Возбудители	Респираторные инфекции, 56 (22,5%)	Бактериемии, 96 (38,7%)	Инфекции мочевыводящих путей, 76 (30,6%)	Инфекции ЛОР-органов, 20 (8,2%)
<i>Инфекции, вызванные грам-отрицательной флорой</i>	34 (60%)	49 (50,5%)	58 (76%)	13 (65%)
<i>Escherichia coli</i>	3 (5%)	3 (3%)	15 (20%)	4 (20%)
<i>Kl. pneumoniae</i>	8 (14%)	11 (11,5%)	20 (26%)	5 (40%)
<i>Enterobacter sp.</i>	3 (5%)	8 (8,25%)	6 (8%)	1 (5%)
<i>Pseudomonas sp.</i>	9 (19%)	11 (11,5%)	8 (10%)	3 (15%)
<i>Citrobacter sp.</i>	3 (5%)	1 (1%)	1 (1,5%)	—
<i>Acinetobacter sp.</i>	3 (5%)	4 (4%)	3 (4,5%)	—
<i>St. maltophilia</i>	3 (5%)	3 (3%)	1 (1,5%)	—
Другие	2 (3,5%)	8 (8,25%)	4 (5%)	—
<i>Инфекции, вызванные грам-положительной флорой</i>	22 (40%)	47 (49,5%)	18 (24%)	7 (35%)
<i>Enterococcus sp.</i>	7 (12,5%)	4 (4%)	15 (20%)	2 (10%)
<i>S. aureus</i>	4 (7%)	1 (1%)	—	1 (5%)
<i>S. epidermidis</i>	5 (9%)	24 (25%)	2 (3%)	1 (5%)
<i>S. saprophyticus</i>	—	3 (3%)	1 (1,5%)	—
<i>Leuconostoc sp.</i>	—	3 (3%)	—	2 (10%)
Другие	6 (10%)	12 (12,5%)	—	1 (5%)

Исследование показало, что структура бактериальных осложнений имеет достоверные различия ($p=0,004$) в зависимости от периода после алло-ТГСК. Обнаружено различие в профилях распределения осложнений между периодами до приживления трансплантата и поздним периодом после алло-ТГСК. Частота развития инфекций мочевыводящих путей в позднем периоде после алло-ТГСК имеет достоверно более низкое значение (13%), чем в периоде до приживления (28%) и раннем периоде после алло-ТГСК (20%). Частота развития инфекций ЛОР-органов и мягких тканей составила не более 14% и 11% соответственно во всех периодах после алло-ТГСК. Бактериемия, независимо от периода наблюдения, имеет большой процент встречаемости (до 38%). Выявлено, что в периоде до приживления трансплантата инфекции, вызванные Гр(+) флорой, встречаются чаще (45%), чем в раннем периоде (28%) ($p=0,037$). В позднем периоде обнаружена более низкая встречаемость для всех возбудителей, в большей степени для *Escherichia coli*, *Enterobacter sp.*, *Acinetobacter sp.*, *Citrobacter* ($p=0,001$) (рис.1).

При оценке спектра резистентности выделенных возбудителей к ципрофлоксацину, используемому в качестве селективной деконтаминации кишечника у реципиентов алло-ТГСК, было показано достоверное ($p<0,001$) различие для двух

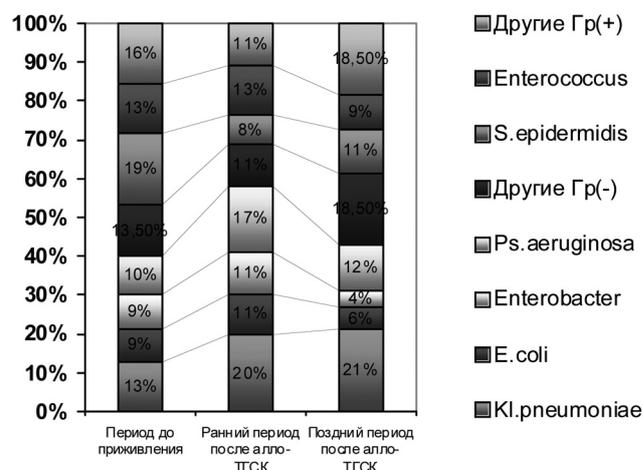


Рис. 1. Основные возбудители бактериальных инфекций в различные периоды после алло-ТГСК

исследуемых периодов. В 2008–2009 гг. общая резистентность микроорганизмов составляла 38%, в 2010–2011 гг. — 65%. При этом в большей степени увеличение резистентных к ципрофлоксацину форм наблюдалось среди аэробов (*Acinetobacter sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*) и энтеробактерий (*Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter sp.*, *Enterobacter sp.*), а так же Гр(+) кокков (*Staphylococcus epidermidis*). Факторы риска развития бактериальных инфекций после алло-ТГСК представлены в таблице 6.

Таблица 6

Факторы риска развития бактериальных инфекций после алло-ТГСК

Факторы риска	ОП (95% ДИ)	p
<i>Связанные с реципиентом алло-ТГСК:</i>		
Возраст до 14 лет на момент алло-ТГСК	0,9 (0,6 – 1,2)	0,65
Отсутствие ремиссии на момент алло-ТГСК	1,3 (0,8 – 2,2)	0,148
Бактериальные инфекции до алло-ТГСК	1,5 (1,0 – 2,2)	0,002
Тяжелые бактериальные инфекции (пневмонии, бактериемии) до алло-ТГСК	5,5 (1,4 – 21)	0,001
Острый лейкоз	1,3 (0,9 – 1,8)	0,044
Колонизация ротовой полости патогенной грам-положительной и грам-отрицательной флорой	1,7 (1,0 – 2,7)	0,015
Нейтропения более 10 дней	1,0 (0,8 – 1,4)	0,543
<i>Связанные с характеристиками донора и процедурой алло-ТГСК:</i>		
ТГСК от частично HLA-совместимого донора	1,5 (0,8 – 2,9)	0,098
Использование гемопоэтических стволовых клеток периферической крови в качестве трансплантата	0,7 (0,4 – 1,2)	0,319
Немиелоаблативный режим кондиционирования	1,1 (0,6 – 1,9)	0,622
<i>Связанные с развившимися осложнениями после алло-ТГСК:</i>		
Острая РТПХ 2 – 4 степени	2,3 (1,1 – 4,9)	0,008
Острая РТПХ 3 – 4 степени	3,8 (1,2 – 11,5)	0,002
Острая РТПХ 4 степени	3,6 (0,9 – 14,3)	0,043
Острая РТПХ кишечника	6,3 (1,6 – 24,7)	<0,001
Острая РТПХ кишечника 3 – 4 степени	7,5 (1,0 – 52,8)	0,01
Острая РТПХ печени	3,7 (0,9 – 14,8)	0,027
Использование глюкокортикостероидов в терапии острой РТПХ	1,8 (1,0 – 3,1)	0,008
Хроническая РТПХ	0,9 (0,4 – 1,8)	0,85
Использование моноклональных антител в терапии пациентов с хронической РТПХ	2,0 (0,9 – 4,4)	0,036
Инвазивный микоз	2,2 (1,4 – 3,7)	<0,001
Реактивация ЦМВ после алло-ТГСК	2,5 (1,3 – 5,0)	0,001
Реактивация вируса простого герпеса после алло-ТГСК	2,1 (1,0 – 5,6)	0,043

Общая выживаемость (ОВ) после алло-ТГСК у детей и подростков с БИ составила 36,3%, без БИ – 87,1% ($p < 0,001$). Достоверно влияло на исход алло-ТГСК количество ($p < 0,001$) и тяжесть ($p < 0,001$)

перенесенных пациентом бактериальных осложнений (рис. 2). ОВ при более двух эпизодах БИ составляла 29,5%. ОВ при нетяжелых БИ – 63,3%, при тяжелых бактериальных осложнениях, таких как бактериемия, пневмония, – 27,7% (см. рис. 2).

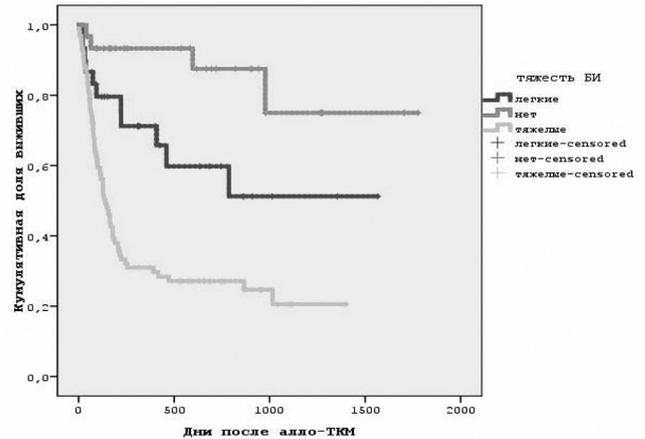


Рис. 2. Общая выживаемость больных после алло-ТГСК в зависимости от тяжести БИ

В последние годы эпидемиология возбудителей БИ у пациентов после алло-ТГСК видоизменяется и имеет отличия в различных трансплантационных клиниках. В 1960 – 1970-е гг. в 60 – 70% случаев преобладали бактериальные осложнения, вызванные Гр(-) возбудителями, в основном *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp. Частота инфицирования грам-положительными бактериями (Гр(+)) составляла около 30%, среди них доминирующим возбудителем являлся *Staphylococcus aureus*. В 1980 – 1990-е гг. в **этиологической структуре** бактериальных осложнений отмечался рост доли Гр(+) возбудителей (коагулазо-негативные стафилококки, *Streptococcus viridans* spp.), что связано с широким использованием центральных венозных катетеров и вероятностью колонизации их микрофлорой кожи; применением в режимах химиотерапии препаратов, вызывающих тяжелые повреждения слизистых оболочек; назначением на первом этапе эмпирической терапии антибиотиков, наиболее эффективных в отношении грам-отрицательной флоры; проведение селективной деконтаминации желудочно-кишечного тракта препаратами с преимущественной антиграм-отрицательной активностью [15 – 18]. В течение последних десятилетий на фоне использования антибактериальной профилактики фторхинолонами отмечается рост частоты БИ, вызванных резистентной Гр(-) флорой (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.), инфекций, ранее считавшихся редкими или малопатогенными микроорганизмами (*Leuconostoc* spp., *Burkholderia seracida*, *Stenotrophomonas maltophilia*), а также рост резистентности к фторхинолонам Гр(+)

флоры (коагулазо-негативных стафилококков и стрептококков) [19]. В настоящее время, согласно исследованиям IATCG EORTC (Международная кооперативная группа по антимикробной терапии Европейского общества по изучению и лечению рака), на долю Гр(-) бактерий приходится 31 – 33%, в то время как частота выявления Гр(+) бактерий составляет 60 – 70% [15, 17].

Применение цитостатических препаратов в режиме кондиционирования перед алло-ТГСК приводит к индуцированному развитию абсолютной нейтропении (снижению уровня нейтрофилов менее $0,1 \times 10^9/\text{л}$), дефекту фагоцитоза и нарушению целостности слизистых оболочек. Кожные покровы, слизистые оболочки, желудочно-кишечный тракт, которые в норме содержат бактерии, становятся резервуарами потенциально патогенных микроорганизмов. Центральные венозные катетеры, длительно используемые для парентерального введения лекарственных средств, препаратов крови и парентерального питания, также могут быть входными воротами для условно-патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*). В периоде до приживления трансплантата после алло-ТГСК наиболее типичными возбудителями являются коагулазо-негативные стафилококки, грам-негативные аэробы (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*). При этом грам-негативная (Гр(-)) бактериемия способна вызывать молниеносный септический шок и являться одной из причин ранней летальности у реципиентов алло-ТГСК [7, 14, 19, 20].

Анализ результатов проведенного нами исследования свидетельствует, что бактериальные инфекционные осложнения являются одной из серьезных проблем, определяющих общую выживаемость у пациентов после алло-ТГСК. Представленная структура и этиология БИ сопоставима с данными ранее опубликованных исследований, имея некоторые отличия. По результатам проведенного исследования наиболее важными возбудителями БИ являлись: *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.* В этиологической структуре доля инфекций, вызванных Гр(-) флорой, преобладала. Однако отмечена тенденция к росту доли Гр(+) флоры, рост доли штаммов, резистентных к ципрофлоксацину (некоторые *Acinetobacter* 50%, *E. coli* 76%, *Klebsiella spp.* 62%, *P. aeruginosa* 70%), что за период 2008 – 2009 гг. составило 38%, а в 2010 – 2011 гг. – 65%. Бактериемия, независимо от периода наблюдения, имеет большой процент встречаемости (около 30%). Частота развития инфекций мочевыводящих путей в позднем периоде после алло-ТГСК в 2 раза ниже, чем в периоде до

приживления трансплантата (13% против 29% соответственно). Частота развития инфекций ЛОР-органов и мягких тканей оставалась на относительно постоянном уровне во всех периодах после алло-ТГСК и не превышала 14%.

В результате исследования выявлены наиболее значимые факторы риска развития БИ, связанные с реципиентом и с развившимися осложнениями после алло-ТГСК. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что снижение интенсивности глюкокортикостероидной терапии при лечении острой РТПХ, ограничение использования моноклональных антител в терапии хронической РТПХ, контроль вирусной и грибковой инфекций могут снизить риск развития БИ у реципиентов алло-ТГСК. Верификация очага инфекции в ротовой полости, даже на уровне носительства или латентно-протекающей инфекции, и его санация до алло-ТГСК является важной мерой профилактики БИ. Факторы, связанные с характеристиками донора и процедурой алло-ТГСК, статистически значимо не влияли на развитие БИ.

Общая чувствительность тестируемых возбудителей к ципрофлоксацину, используемому в качестве селективной деконтаминации кишечника, составила 30%. Ципрофлоксацин оставался умеренно эффективным препаратом с достаточно широким спектром действия. Таким образом, существует необходимость проведения постоянного мониторинга эпидемиологии бактериальных возбудителей инфекционных осложнений, анализа частоты инфекций и спектра возбудителей в отдельных трансплантационных клиниках, контроля эффективности антибактериальных препаратов, используемых для лечения реципиентов алло-ТГСК.

Выводы

1. Бактериальные осложнения различной степени тяжести возникают у 80% больных после алло-ТГСК, из них тяжелые (бактериемия, пневмония) у 60% пациентов.

2. Основными факторами риска БИ являются диагноз острого лейкоза, тяжелые инфекционные осложнения в анамнезе до алло-ТГСК, колонизация ротовой полости патогенной Гр(+) и Гр(-) микрофлорой, острая РТПХ, использование глюкокортикостероидов в терапии острой РТПХ, моноклональных антител в терапии хрРТПХ, реактивация цитомегаловирусной инфекции, инвазивный аспергиллез.

3. Основные возбудители: *Kl. pneumoniae* (15%), *Escherichia coli* (8%), *Enterobacter sp.* (7%), *Pseudomonas sp.* (6,5%), *Enterococcus sp.* (16,5%), *S. epidermidis* (13,5%). При анализе изменения спектра выявленных микроорганизмов с течением времени в период 2008 – 2009 гг. и 2010 –

2011 г. отмечено преобладание Гр(-) возбудителей, тенденция к росту доли Гр(+) флоры (42% vs 47%), *Enterococcus* spp. (14% vs 19,5%), «других» Гр(-) микроорганизмов (7% vs 12%) с достоверностью различий $p < 0,001$. Отмечена тенденция к возрастанию общей резистентности к ципрофлоксацину среди энтеробактерий, аэробной и Гр(+) кокковой флоры (38% vs 65%).

4. К наиболее частым БИ относятся поражение мочевыводящих путей (30,6%), респираторные инфекции (22,5%) и бактериемия (38,7%). Частота развития инфекций мочевыводящих путей в позднем периоде в 2 раза меньше, чем в периоде до приживления (13% против 29%, соответственно). Развитие бактериальных осложнений со стороны ЛОР-органов и мягких тканей не превышает 14% во всех периодах после алло-ТГСК.

5. Общая выживаемость больных с развившимися бактериальными осложнениями различной степени тяжести составляет 36,3% ($p < 0,001$). Общая выживаемость при нетяжелых БИ — 63,3%, при тяжелых бактериальных осложнениях, таких как бактериемия, пневмония, — 27,7%.

6. Количество инфекционных эпизодов и их тяжесть после алло-ТГСК статистически значимо ухудшает показатели общей выживаемости больных с БИ.

Литература

1. Афанасьев, Б.В. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови / Б.В. Афанасьев, Л.С. Зубаровская // *Детская онкология : руководство*. — СПб., 2002. — С. 90–108.
2. Зубаровская, Л.С. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при гемобластозах / Л.С. Зубаровская, Л.М. Фрегатова, Б.В. Афанасьев // *Клиническая онкогематология / под ред. проф. М.А. Волковой*. — М., 2001.
3. Зубаровская, Л.С. Особенности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей : методическое пособие для врачей / Л.С. Зубаровская [и др.]. — СПб., 2009.
4. Gratwohl, A. Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe / A. Gratwohl [et al.] // *Blood*. — 2002. — V. 100. — P. 2374–2386.
5. Kolbe, K. Infections complications during neutropenia subsequent to peripheral blood stem transplantation / K. Kolbe [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. — 1997. — V. 19. — P. 143–147.
6. Румянцев, А.Г. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей : руководство для врачей / А.Г. Румянцев, А.А. Масчан. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — С. 323–354.
7. Einsele, H. Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies — guidelines of the Infectious Disease Working Party (AGIHO) of German Society of Hematology and Oncology (DGHO) / H. Einsele [et al.] // *Annual Hematology*. — 2003. — V. 82. — P. 175–185.
8. Румянцев, А.Г. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях / А.Г. Румянцев, А.А. Масчан, Е.В. Самочатова. — М.: Медпрактика-М, 2006. — С. 109–113.
9. Mohty, M. High rate of secondary viral and bacterial infections in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation / M. Mohty [et al.] // *Bone Marrow Transplant*. — 2000. — V. 26 (3). — P. 251–255.
10. Junghanss, C. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study / C. Junghanss [et al.] // *Biol. Blood and Marrow Transplantation*. — 2002. — V. 8. — P. 512–520.
11. Reisner, B.S. Specimen Processing. In *Manual of Clinical Microbiology* / B.S. Reisner [et al.] ; eds P.R. Murray [et al.]. — 7-th ed. — Washington, 1999. — 897 p.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards 2003. M100-S13 (M2) Disk Diffusion Eleventh informational Suppl. NCCLS.
13. Bergys Manual of Systematic Bacteriology, 2001. — V.1. — P. 155–166.
14. Zinner, S.H. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria / S.H. Zinner // *Clinical Infectious Diseases*. — 1999. — V. 29. — P. 495–502.
15. Клясова, Г.А. Рациональная антибактериальная терапия при критической нейтропении / Г.А. Клясова // *Инфекция и антимикробная терапия*. — 2000. — № 1. — С. 16–24.
16. Клясова, Г.А. Септицемия при нейтропении: алгоритмы диагностики и антибактериальной терапии / Г.А. Клясова // *Consilium medicum*. — Экстра-выпуск. — 2001. — С. 14–18.
17. Klastersky, J. Treatment of neutropenic infection: trends towards monotherapy? / J. Klastersky // *Supportive Care in Cancer*. — 1997. — V. 5. — P. 365–370.
18. Wisplinghoff, H. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States / H. Wisplinghoff [et al.] // *Clin. Infect. Dis*. — 2003. — V. 36. — P. 1103–1110.
19. Mikulska, M. Blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: reemergence of gram-negative rods and increasing antibiotic resistance / M. Mikulska [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant*. — 2009. — V. 15. — P. 47–53.
20. Ochs, L. Late infections after allogeneic bone marrow transplantation: comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients / L. Ochs [et al.] // *Blood*. — 1995. — V. 86. — P. 3979–3986.

Авторский коллектив:

Аверьянова Мария Юрьевна — врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для подростков Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; тел.: 8-904-614-50-26, e-mail: averyanova-mariya@rambler.ru

Вавилов Владимир Николаевич — заведующий отделением трансплантации костного мозга для взрослых Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 934-02-56, e-mail: vladimir_vavilov@mail.ru

Бонгаренко Сергей Николаевич — заведующий отделением трансплантации костного мозга для подростков Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8-921-994-35-70, e-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com

Успенская Ольга Семеновна — врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для подростков Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8-921-917-08-96, e-mail: o.uspenskaia@mail.ru

Станчева Наталья Васильевна — заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8-921-971-07-19, e-mail: n.stancheva@mail.ru

Семенова Елена Владимировна — доцент Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8-921-420-46-22, e-mail: alena-semenova@yandex.ru

Волкова Алиса Георгиевна — врач-эндоскопист Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; тел.: 8-911-919-01-36, e-mail: alisa-md@inbox.ru

Смирнов Борис Иванович — доцент кафедры радиотехнических систем Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета им. В.И. Ульянова, к.т.н.; тел.: 8-921-403-14-97, e-mail: mdandmcandapl@gmail.com

Баранова Ирина Бембеевна — челюстно-лицевой хирург кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; тел.: 8-921-770-00-66, e-mail: irina@acstom.ru

Зубаровская Людмила Степановна — профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н.; тел.: 8(812)233-44-73, e-mail: bmt@spb-gmu.ru

Климко Николай Николаевич — заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8-911-990-60-96, e-mail: klimko@mail.ru

Афанасьев Борис Васильевич — директор Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)233-47-51, e-mail: bmt-director@spb-gmu.ru