

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

М.Ю. Аверьянова<sup>1</sup>, В.Н. Вавилов<sup>1</sup>, С.Н. Бондаренко<sup>1</sup>, О.С. Успенская<sup>1</sup>, Н.В. Станчева<sup>1</sup>, Е.В. Семенова<sup>1</sup>, А.Г. Волкова<sup>1</sup>, Б.И. Смирнов<sup>2</sup>, И.Б. Баранова<sup>3</sup>, Л.С. Зубаровская<sup>1</sup>, Н.Н. Клишко<sup>4</sup>, Б.В. Афанасьев<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет им. В.И. Ульянова, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

<sup>4</sup>Северо-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. Averyanova<sup>1</sup>, V.N. Vavilov<sup>1</sup>, S.N. Bondarenko<sup>1</sup>, O.S. Uspenskaya<sup>1</sup>, N.V. Stancheva<sup>1</sup>, E.V. Semenova<sup>1</sup>, A.G. Volkova<sup>1</sup>, B.I. Smirnov<sup>2</sup>, I.B. Baranova<sup>3</sup>, L.S. Zubarovskaya<sup>1</sup>, N.N. Klimko<sup>4</sup>, B.V. Afanasyev<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Electrotechnical University named after V.I. Ulianov, Saint-Petersburg

<sup>3</sup>Saint-Petersburg State Medical University named after academic I.P. Pavlov, Saint-Petersburg

<sup>4</sup>North-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 hemopoietic 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 hemopoietic 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 <sup>+</sup> клеток 10 <sup>6</sup> /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 высева 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

Таблица 5

## 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

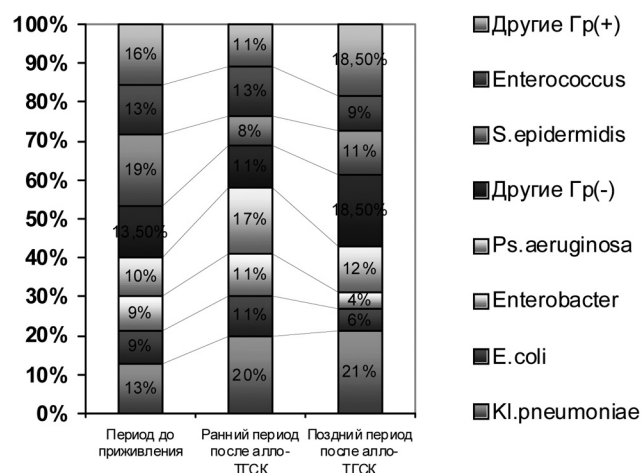


Рис. 1. Основные возбудители бактериальных инфекций в различные периоды после алло-ТГСК

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.

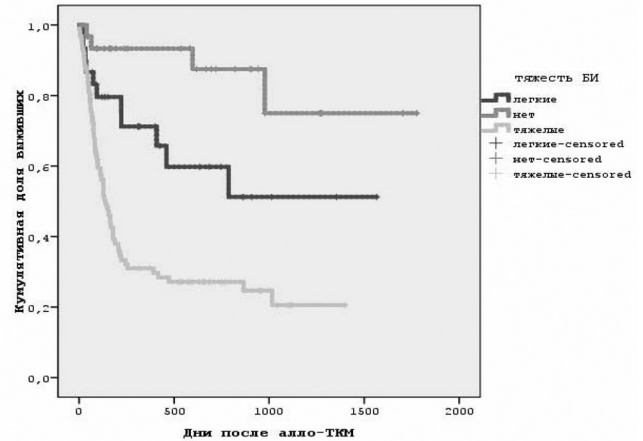
Таблица 6

**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.uspenskaya@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