

УДК 616.41-006.43/.44-022.369-082.4

## **ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА**

*С.А. Ряховских\**, *А.В. Любимова*

*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
г. Санкт-Петербург, Россия*

## **RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF HEALTH CARE-ASSOCIATED INFECTIONS IN PATIENTS OF ONCOGEMATOLOGY AND BONE MARROW TRANSPLANTATION UNITS**

*S.A. Ryakhovskikh\**, *A.V. Lyubimova*

*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,  
St. Petersburg, Russian Federation*

---

**Цель.** Выявить факторы риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в отделениях онкогематологии, так как одной из главных проблем несостоятельности лечения онкогематологических больных являются инфекционные осложнения, в первую очередь, связанные с оказанием медицинской помощи.

**Материалы и методы.** Было организовано исследование «случай–контроль» на базе трех отделений трансплантации костного мозга и отделения реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой. Объем исследования – 102 пациента, находящихся на лечении в период с 01.12.2014 г. по 30.11.2015 г. Группа «Случай» – 51 пациент с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП); ИСМП выявлялись с использованием стандартных определений случая для каждой из нозологических форм. Группа «Контроль» – 51 больной, находящийся на лечении в исследуемых отделениях в тот же период времени и не имевший ИСМП.

**Результаты.** Единичными факторами риска для всех рассматриваемых видов инфекционных осложнений являлись длительность фебрильной нейтропении более 3 дней, наличие ЦВК, схема полихимиотерапии «флударабин+бусульфан», все схемы полихимиотерапии, включающие флударабин. Наибольшее количество факторов риска выявлено для таких тяжелых и частых нозологических

---

© Ряховских С.А., Любимова А.В., 2017

тел. +7 (921) 799 28 48

e-mail: svetaryahovskih@list.ru

[Ряховских С.А. (\*контактное лицо) – аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии; Любимова А.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии].

форм ИСМП, как сепсис и пневмония. Флударабин является самостоятельным фактором риска развития ИСМП, его влияние увеличивается на фоне наличия других факторов риска, таких как фебрильная нейтропения.

**Выводы.** До сих пор флударабин как фактор, способствующий развитию тяжелых форм инфекционных осложнений, был описан лишь для пациентов с хроническим лимфолейкозом. Нами было выявлено, что данный химиопрепарат является независимым фактором риска и для пациентов с острым лейкозом.

**Ключевые слова.** Факторы риска, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ИСМП, онкогематология, флударабин.

**Aim.** To reveal the risk factors for the development of health care-associated infections (HCAI) in oncohematological units. One of the main problems of failure of treatment among oncohematological patients are infectious complications, first of all, associated with medical care.

**Materials and methods.** The study “case-control” was carried out on the bases of three units of bone marrow transplantation and Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation named after R.M. Gorbacheva. The study involved 102 patients, treated over the period from 01.12.14 to 30.11.15. The group “cases” included patients with HCAI. Health care-associated infections were detected using standard determination of a case for each of nosological forms; the group “control” – patients without HCAI, treated at the studied units during the same period. Each group joined 51 patients.

**Results.** The common risk factors for all the considered types of infectious complications were duration of neutropenic fever for more than 3 days, polychemotherapeutic scheme “fludarabine+busulfan”, all schemes of polychemotherapy, including fludarabine. The greatest number of risk factors was detected for such severe and nosological HCAI forms as sepsis and pneumonia. Fludarabine is an independent risk factor for the development of HCAI, its influence is growing against the background of presence of another risk factors, such as neutropenic fever.

**Conclusions.** Until now, fludarabine, as a factor, causing the development of severe forms of infectious complications was described only for patients with chronic lymphatic leukemia. It was revealed that this chemical is an independent risk factor for patients with acute leucosis as well.

**Key words.** Risk factors, health care-associated infections, oncohematology, fludarabine.

---

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на все успехи, достигнутые за годы исследований в области трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, инфекционные осложнения остаются ведущей причиной посттрансплантационной заболеваемости и смертности, даже при условии удачно проведенного лечения основного заболевания. Летальность после алло-ТГСК при развитии инфекционных осложнений может достигать 60 % [4].

Данные о факторах риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), у пациентов онкогематологического профиля носят описательный характер.

Возникновению ИСМП способствуют многочисленные факторы риска, связанные как с основным заболеванием и проводимой агрессивной химиотерапией, так и с широким использованием инвазивных устройств. В настоящее время накоплено достаточное количество данных о влиянии нейтропении [7],

использовании центральных венозных катетеров, мочевых катетеров, ИВЛ на риск развития ИСМП. Одним из компонентов лечения онкогематологических больных является проведение химиотерапии перед трансплантацией костного мозга. На сегодняшний день имеются лишь клинические наблюдения о влиянии различных схем химиотерапии на частоту возникновения ИСМП.

*Цель исследования* – выявление факторов риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в отделениях онкогематологии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сбор данных и внедрение результатов работы осуществлялись на базе трех отделений трансплантации костного мозга и отделения реанимации и интенсивной терапии Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.

Для реализации поставленной цели было организовано исследование «случай–контроль». Для оценки статистической значимости полученных результатов были рассчитаны 95%-ные доверительные интервалы и уровень значимости ( $p$ ). Результаты считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$  и при нижней границе доверительного интервала больше 1.

В исследование включены 102 пациента, находящихся на лечении в отделениях трансплантации костного мозга и отделении

интенсивной терапии в период с 01.12.2014 г. по 30.11.2015 г. В группу «Случай» был включен 51 пациент с ИСМП. ИСМП выявлялись с использованием стандартных определений случая для каждой из нозологических форм. В группе «Контроль» – 51 больной, находящийся на лечении в учреждении в исследуемых отделениях в тот же период времени и не имевший ИСМП.

Проанализированы предполагаемые факторы риска: анамнестические данные (диагноз, количество предшествующих госпитализаций, курсов полихимиотерапии); связанные с состоянием пациента (мукозит, нейтропения, фебрильная нейтропения и ее длительность, проводимый вид терапии – родственная трансплантация костного мозга, неродственная трансплантация костного мозга); связанные с применением инвазивных устройств, госпитализацией (наличие центрального венозного катетера, длительность госпитализации); связанные с применением химиопрепаратов (различные схемы химиотерапии для лечения основного заболевания); различные схемы антибиотико-профилактики инфекционных осложнений (ципрофлоксацин, метронидазол, сульцеф, ванкомицин, зивокс, амоксициллин, тиенам, меронем, тазобак, тигацил, амикацин, бисептол, полимиксин, колистин, цефтриаксон, флуконазол, левофлоксацин).

В группе «Случай» все факторы учитывались до возникновения ИСМП. Для определения длительности действия фактора, увеличивающей риск развития ИСМП, проводился анализ всех сроков действия данных факторов.

При анализе влияния химиотерапии на риск развития ИСМП были изучены как раз-

ные схемы, так и отдельные препараты, включенные в данные схемы лечения основного заболевания и профилактики инфекций. При синергичном действии факторов проведен стратификационный анализ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов в группе «Случай» было выявлено 106 случаев инфекционных осложнений, из них сепсис – 32 случая, пневмония – 17, инфекции мочевыводящих путей – 31, инфекции мягких тканей – 7, катетерассоциированная

инфекция кровотока – 7, 13 случаев микозов (в том числе один – сепсиса, один случай пневмонии, 2 – ИМВП) и 4 вирусных инфекционных осложнения.

Ведущая роль в развитии ИСМП в группе «Случай» принадлежала *Klebsiella pneumoniae*. *Staphylococcus epidermidis* являлся вторым по значимости в этиологии сепсиса и катетерассоциированных инфекций кровотока. Ведущая роль в развитии ИСМП принадлежала грамотрицательным (Гр-) микроорганизмам (рис. 1).

Летальность пациентов в группе «Случай» составила 41,2 %. В 71,4 % причиной

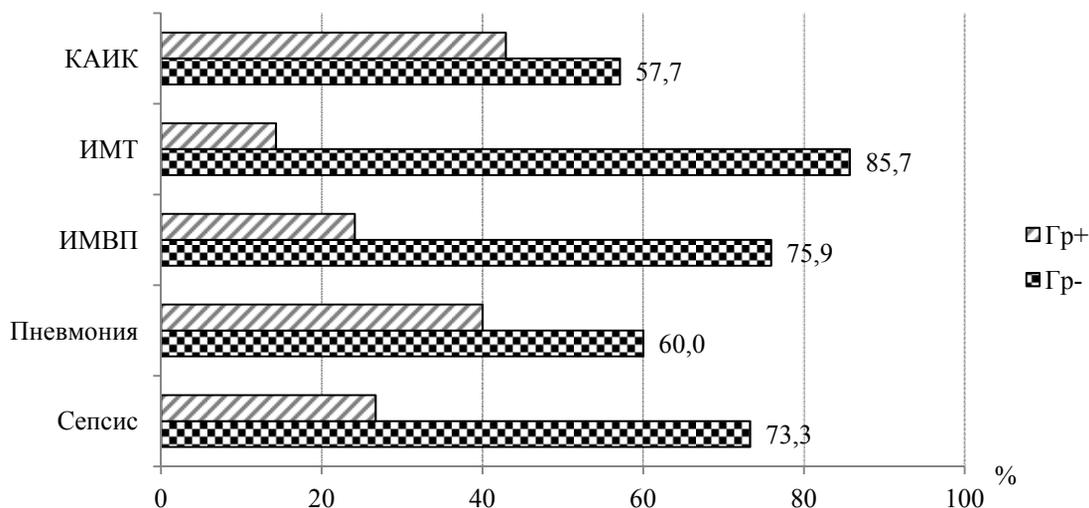


Рис. 1. Структура инфекционной заболеваемости пациентов отделений трансплантации костного мозга (%)

смерти была инфекционная патология: летальность от ИСМП, вызванных грамотрицательной флорой, составила 52,3 %, грамположительной (Гр+) – 14,3 %, вирусами – 4,8 % – в общей структуре летальности. В этиологической структуре летальных исходов, вызванных грамотрицательной флорой, *Klebsiella pneumoniae* была выявлена в 66,7 % случаев, все выделенные штаммы *Klebsiella pneumoniae* бы-

ли с множественной антибиотикорезистентностью (табл. 1).

В ходе исследования проанализировано влияние предполагаемых факторов риска на развитие различных нозологических форм ИСМП. Выявлено, что единичными факторами риска для всех рассматриваемых видов инфекционных осложнений являлись: длительность фебрильной нейтропении более трех дней, что подтверждалось авторами

в других исследованиях [7], наличие центрального венозного катетера, схема полихимиотерапии «флударабин+бусульфан», все схемы полихимиотерапии, включающие флударабин (бендамустин+флударабин; тресульфан+флударабин; флударабин; флударабин+мелфалан; флударабин+циклофосфан; флударабин+цитарабин+циклофосфан), применение колистина и тазобака. Наибольшее количество факторов риска выявлено для таких тяжелых и частых нозологических форм ИСМП, как сепсис и пневмония (табл. 2).

Таблица 1

**Причина смерти и этиология инфекционных осложнений**

Причина смерти/этиология	Кол-во случаев	
	абс.	%
Неинфекционная	6	28,6
Пневмония вирусной этиологии	1	4,8
Пневмония/ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	4,8
Пневмония/ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	9,5
Сепсис/ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	28,6
Сепсис/ <i>Enterococcus faecium</i>	1	4,8
Сепсис/ <i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	9,5
Генерализованная инфекция/ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	9,5
Всего	21	100,0

Таблица 2

**Факторы риска развития всех нозологических форм ИСМП**

Фактор	Нозологическая форма ИСМП					
	Сепсис	Пневмония	Инфекция мочевыводящих путей	Инфекция мягких тканей	Катетер ассоциированная инфекция кровотока	Микоз
1	2	3	4	5	6	7
Факторы, связанные анамнестическими данными						
Диагноз острого миелобластного лейкоза	+	-	-	+	+	-
Диагноз острого лимфобластного лейкоза	-	-	-	-	-	-
Пять курсов полихимиотерапии и более	-	-	-	-	-	-
Факторы, связанные с состоянием пациента						
Мукозит	-	-	+	-	-	-
Нейтропения	-	-	+	-	-	-
Фебрильная нейтропения	+	+	+	-	+	+
Длительность фебрильной нейтропии (более 3 дней)	+	+	+	+	+	+
Родственная трансплантация костного мозга	+	-	+	-	-	-
Неродственная трансплантация костного мозга	+	+	-	-	-	+
Факторы, связанные с применением инвазивных устройств/ госпитализацией						
Наличие центрального венозного катетера	+	+	+	+	+	+
Длительность госпитализации (более 30 дней)	-	+	+	-	+	+
Факторы, связанные с применением химиопрепаратов						
Схема полихимиотерапии «флударабин+бусульфан»	+	+	+	+	+	+
Все схемы полихимиотерапии, включающие флударабин	+	+	+	+	+	+

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
Ципрофлоксацин	-	-	-	+	+	-
Метронидазол	-	-	-			-
Сульцеф	+	-	-			-
Ванкомицин	+	-	-		-	-
Зивокс	+	+	-	-		+
Амоксициллин	-	-	-	-	-	
Тиенам	+	+	-	+		
Меронем	+	+	-		-	+
Тазобак	+	+	+			+
Тигацил	+	+	-	+	-	-
Амикацин	+	-	-	-		
Бисептол	-	-	-	-	-	-
Полимиксин	+					
Колистин	+	+	+	+		+
Цефтриаксон	-			-	-	-
Флуконазол	-		-	-	-	-
Левифлоксацин	-					
Фосфомицин				+		
Сумамед				+		

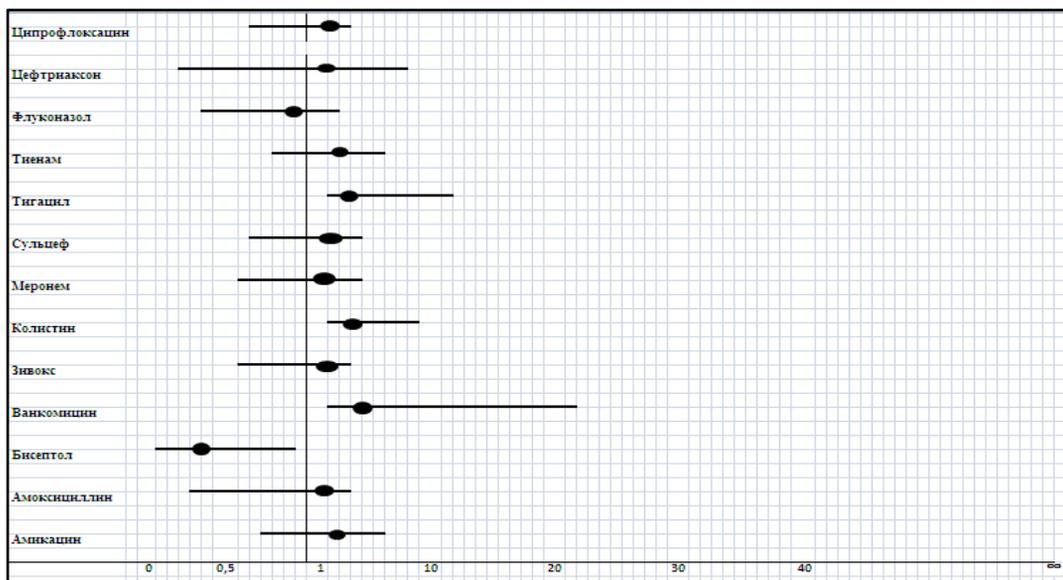


Рис. 2. Влияние антибактериальных препаратов на развитие ИСМП у пациентов отделений онкогематологии

Проанализировано воздействие различных антибактериальных препаратов на развитие ИСМП (рис. 2).

Было выявлено, что риск развития ИСМП увеличивался у пациентов, в схему антибактериальной профилактики/терапии

которых включены ванкомицин, тигацил и колистин. Риск развития ИСМП был достоверно ниже у принимавших в качестве антибактериальной профилактики бисептол.

В научных исследованиях широко обсуждается вопрос использования в схемах антибактериальной терапии и профилактики препаратов хинолонового ряда. Рядом авторов отмечается, что, несмотря на то что профилактика препаратами хинолонового ряда уменьшает число эпизодов фебрильной нейтропении, бактериемии, продолжительность антибактериальной терапии и сроки госпитализации, она приводит к более частому использованию карбапенемов и повышению уровня резистентности к хинолонам [5]. Другими авторами ранее также были определены антибактериальные препараты, увеличивающие риск ИСМП: карбапенемы или пиперациллин/тазобактам за 4 дня до развития бактериемии [9], цефалоспорины третьего поколения [8]. Эффективность различных схем применения антибиотиков для профилактики напрямую зависит от эпидемиологической обстановки как в отделении, так и в стационаре и даже в регионе и стране. Поэтому данный анализ должен проводиться постоянно.

При оказании медицинской помощи онкогематологическим больным перед трансплантацией костного мозга используются различные схемы полихимиотерапии для достижения супрессии иммунной системы реципиента. Во многие из этих схем входит флударабин. Данный препарат зарекомендовал себя как наиболее перспективный, так как использование схем полихимиотерапии у пациентов с хроническими лейкозами на основе флударабина в исследовани-

ях продемонстрировало частоту клинического ответа до 95 %, приводило к улучшению показателей выживаемости у молодых пациентов и имело более высокую эффективность по сравнению с аналогами [10,6]. Флударабин является основным препаратом при использовании у пациентов в химиотерапии в режимах с пониженной токсичностью для собственного кроветворения или схемах, после которых развивающаяся цитопения не глубокая и не продолжительная, а кроветворение может восстановиться при отсутствии поддержки гемопоэтических стволовых клеток [1, 2, 3].

Возможные факторы риска развития инфекционных осложнений при применении флударабина рассматривались лишь у пациентов с хроническими лейкозами. В мета-анализе было показано, что включение данного препарата в схему режима кондиционирования у больных хроническим лимфолейкозом дает наибольший процент полного клинического ответа при приемлемой токсичности по сравнению с комбинированной терапией на основе препаратов алкилирующего ряда ( $RR = 1,87$ ; 95%-ный ДИ = 1,10–3,19;  $p = 0,02$ ), но без статистически значимой разницы в показателях 5-летней выживаемости у этих пациентов. Инфекционные осложнения встречаются достоверно чаще в группе больных, получающих флударабин ( $RR = 1,58$ ; 95%-ный ДИ = 1,10–2,27;  $p = 0,01$ ), в то время как статистически достоверная разница в частоте тромбоцитопении, нейтропении и анемии отсутствует [11].

В нашем исследовании было обнаружено влияние флударабина на риск развития ИСМП у пациентов с острыми лейкозами. Установлено, что и при данной патоло-

гии системы кроветворения применение этого препарата значительно увеличивает риск развития всех нозологических форм ИСМП: сепсиса ( $OR = 10,91$ ; 95%-ный ДИ = 3,85–30,92;  $p = 0,000003$ ); пневмонии ( $OR = 8,72$ ; 95%-ный ДИ = 2,53–30,11;  $p = 0,0002$ ); инфекции мочевыводящих путей ( $OR = 9,72$ ; 95%-ный ДИ = 3,55–26,67;  $p = 0,000005$ ); инфекции мягких тканей ( $OR = 9,09$ ; 95%-ный ДИ = 1,54–53,39;  $p = 0,006$ ); катетерассоциированной инфекции кровотока ( $OR = 9,09$ ; 95%-ный ДИ = 1,55–53,39;  $p = 0,006$ ); микоза ( $p = 0,000001$ ).

Факторы риска «диагноз–флударабин–фебрильная нейтропения–трансплантация костного мозга» являются взаимосвязанными, и может наблюдаться синергизм их действия. Для выявления ведущего фактора риска проведен стратификационный анализ. В исследовании выявлено, что применение флударабина перед родственной трансплантацией костного мозга статистически значимо увеличивало риск развития ИСМП ( $p = 0,002$ ,  $OR$  не может быть рассчитан, так как флударабин не применялся у пациентов без инфекции). Перед неродственной трансплантацией костного мозга применение флударабина не являлось значимым фактором риска ( $OR = 7$ ; 95%-ный ДИ = 0,54–91,12;  $p = 0,1$ ). Однако применение данного препарата перед любой трансплантацией костного мозга увеличивало риск развития ИСМП ( $OR = 11,67$ ; 95%-ный ДИ = 3,34–40,7;  $p = 0,0001$ ).

Применение флударабина значительно увеличивало риск развития ИСМП при фебрильной нейтропении.

Фебрильная нейтропения:  $OR = 7,57$  (95%-ный ДИ = 3,4–16,83),  $p = 0,0000013$ .

Флударабин:  $OR = 8,1$  (95%-ный ДИ = 3,2–20,8),  $p = 0,000006$ .

Флударабин на фоне фебрильной нейтропении:  $OR = 9,3$  (95%-ный ДИ = 2,4–36,9),  $p = 0,0004$ .

Флударабин без фебрильной нейтропении:  $OR = 6,2$  (95%-ный ДИ = 1,9–20,2),  $p = 0,002$ .

Таким образом, флударабин является самостоятельным фактором риска развития ИСМП, его влияние увеличивается на фоне наличия других факторов риска, таких как фебрильная нейтропения.

## Выводы

До сих пор флударабин в качестве фактора, способствующего развитию тяжелых форм инфекционных осложнений, был описан лишь для пациентов с хроническим лимфолейкозом. Нами было выявлено, что данный химиопрепарат является независимым фактором риска и для пациентов с острым лейкозом.

## Библиографический список

1. Аллогенная родственная трансплантация костного мозга: клинический протокол оперативного и диагностического вмешательства / рекомендовано Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 9 июля 2015 г., available at: <http://doc-player.ru/28669188-Klinicheskiy-protokol-diag-nostiki-i-lecheniya-ostryy-mieloblastnyy-leykoz-u-vzroslyh.html>.

2. Гаплогенная трансплантация костного мозга: клинический протокол оперативного и диагностического вмешательства / рекомендовано Экспертным советом

РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 9 июля 2015 г., available at: [http://www.rcrz.kz/docs/clinic\\_protocol/2015/%D0%A2%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%](http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2015/%D0%A2%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%)

3. Аллогенная неродственная трансплантация костного мозга: клинический протокол оперативного и диагностического вмешательства / рекомендовано Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 9 июля 2015 г., available at: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D0BE%D0%B3%D0%B>

4. *Forcina A, Baldan R, Marasco V, Cichero P, Bondanza A, Noviello M, Piemontese S, Soliman C, Greco R, Lorentino F, Giglio F, Messina C, Carrabba M, Bernardi M, Peccatori J, Moro M, Biancardi A, Nizzero P, Scarpellini P, Cirillo D.M.* Control of infectious mortality due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2016; 26. DOI: 10.1038/bmt.2016.

5. *Garnica M, Nouïr S.A., Pellegrino F.L., Moreira B.M., Maiolino A., Nucci M.* Ciprofloxacin prophylaxis in high risk neutropenic patients: effects on outcomes, antimicrobial therapy and resistance. *BMC Infectious Diseases* 2013; 31: 356.

6. *Lukenbill J, Kalaycio M.* Fludarabine: a review of the clear benefits and potential harms. *Leukemia Research* 2013; 37 (9): 986–994.

7. *Mendes E.T, Dullely F., Basso M., Batista M.V., Coracin F., Guimarzes T., Shikanai-Yasuda M.A., Levin A.S., Costa S.F.* Healthcare-

associated infection in hematopoietic stem cell transplantation patients: risk factors and impact on outcome. *International Journal of Infectious Diseases* 2012; 16 (6): 424–428.

8. *Oliveira AL de Souza M, Carvalho-Dias V.M., Ruiz M.A., Silla L., Tanaka P.Y., Simxes B.P., Trabasso P., Seber A, Lotfi C.J., Zanichelli M.A., Araujo V.R., Godoy C., Maiolino A, Urakawa P., Cunha C.A., de Souza C.A., Pasquini R, Nucci M.* Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation* 2007; 39 (12): 775–781.

9. Rima Moghnieh Nour Estaitieh, Anas Mugharbil, Tamima Jisr, Dania I. Abdallah, Fouad Ziade, Loubna Sinno, and Ahmad Ibrahim Third generation cephalosporin resistant Enterobacteriaceae and multidrug resistant gram-negative bacteria causing bacteremia in febrile neutropenia adult cancer patients in Lebanon, broad spectrum antibiotics use as a major risk factor, and correlation w. *Front Cell Infect Microbiol* 2015, available at: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00011>.

10. *Seiter K, Mamorska-Dyga A.* Obinutuzumab treatment in the elderly patient with chronic lymphocytic leukemia. *Clinical Interventions in Aging* 2015; 10: 951–961.

11. *Zhu Q, Tan D.C., Samuel M., Chan E.S., Linn Y.C.* Fludarabine in comparison to alkylator-based regimen as induction therapy for chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia & Lymphoma* 2004; 45 (11): 2239–2245.

Материал поступил в редакцию 25.05.2017