

Внутрибольничные инфекции у больных, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток

В.Н. Вавилов, М.Ю. Аверьянова, М.А. Городнова, Б.В. Афанасьев

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

Введение. Несмотря на значительные успехи в развитии технологии трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), осложнения, возникающие в раннем посттрансплантационном периоде часто приводят к неудаче трансплантации и гибели больного. К наиболее значимым осложнениям у больных, перенесших ТГСК можно отнести внутрибольничные бактериальные инфекции. Абсолютное большинство (98%) реципиентов ТГСК переносят в раннем посттрансплантационном периоде эпизод нейтропенической лихорадки, клинически или микробиологически доказанной инфекции. Тяжесть инфекции и эффективность антибактериальной терапии зависят не только от интенсивности режима кондиционирования, но и от стадии заболевания на момент проведения ТГСК, наличия сопутствующей патологии.

Важной проблемой лечения внутрибольничных инфекций в гематологическом стационаре и, в том числе, у реципиентов трансплантата гемопоэтических клеток является рост частоты полирезистентных возбудителей. Это в первую очередь относится к энтеробактериям и неферментирующим грамотрицательным бактериям. Анализ эпидемиологии внутрибольничных инфекций у 200 реципиентов ТГСК, страдающих онкогематологическими, аутоиммунными заболеваниями и солидными опухолями, в возрасте от 6 мес до 55 лет показал, что наиболее часто выделяемыми возбудителями в раннем посттрансплантационном периоде (до 100 дней после ТГСК) являются грамположительные кокки (46,5%), в том числе *S. epidermidis* (18%).

Среди грамотрицательных возбудителей необходимо отметить высокую частоту инфекций, вызванных *K. pneumoniae* (16,5%) и полирезистентными неферментирующими

бактериями – *P. aeruginosa* (6,5%), *S. maltophilia* (6%) *Acinetobacter* spp. (6,5%). При этом большинство штаммов *P. aeruginosa* (85%) являлись продуцентами β-лактамаз расширенного спектра, что определяло крайне высокую резистентность к антибактериальным препаратам. У 1 больной выявили колонизацию метициллинрезистентным *S. aureus*, что потребовало санации. Частота резистентных к ванкомицину энтерококков не превышает в проведенном исследовании 12,5% от всех штаммов *Enterococcus* spp.

Заключение. Наиболее значимыми возбудителями внутрибольничных инфекций у реципиентов ТГСК на сегодняшний день являются грамотрицательные энтеробактерии и неферментирующие микроорганизмы, обладающие механизмами множественной резистентности ко многим широко используемым в гематологической практике антибактериальным препаратам. В этих условиях спектр антибиотиков, которые могут быть эффективно использованы в отделении трансплантации костного мозга значительно ограничен и включает в себя в первую очередь карбопенемы, обладающие антисевдомонадной активностью, защищенные β-лактамы антибиотики и глицилциклины. Проведенный анализ показал, что спектр активности препаратов группы фторхинолонов позволяет по-прежнему использовать их для селективной деконтаминации кишечника и профилактики инфекционных осложнений у больных после ТГСК. Частота инфекций, вызванных резистентными грамположительными возбудителями в клинике трансплантации костного мозга достаточно низка, что позволяет эффективно использовать не только антибиотики группы гликопептидов, но и препараты пенициллинового ряда.

Влияние различных клональных хромосомных аномалий на течение хронического миелолейкоза при лечении ингибиторами тирозинкиназы

О.Ю. Виноградова¹, Е.А. Асеева¹, А.Г. Туркина¹, И.С. Мартынкевич², С.И. Куцев³, А.Л. Неверова¹, А.В. Воронцова¹, С.Ю. Смирнова¹, Е.В. Клейна¹, Н.Д. Хорошко¹, Е.В. Домрачева¹

¹ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва; ²ФГУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург; ³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва

Введение. За последнее десятилетие изменился прогноз терапии больных (ХМЛ), что связано с появлением препаратов, непосредственно воздействующих на онкобелок. Обсуждается вопрос о возможности прекращения лечения у больных с достигнутым стабильным полным молекулярным ответом. Одновременно стоят вопросы резистентности к терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) у больных не достигших ремиссии. В первом случае бытует мнение, что условием прекращения терапии служит только стойкое снижение транскрипта BCR/ABL. Во втором, что так как основная причина прогрессии – появление дополнительных хромосомных аномалий (ХА) в Ph-положительных клетках, в случае их появления прогноз больных крайне неутешителен. При этом не учитываются влияние конкретных клональных аномалий на развитие заболевания при терапии ингибиторами тирозинкиназы и, возможно, после ее прекращения.

Материалы и методы. Обследованы 457 больных во всех фазах ХМЛ: 220 мужчин, 237 женщин в возрасте от 9 до 77 лет (медиана возраста 41 год). В хронической фазе ХМЛ находились 358, в фазе акселерации – 78, в бластном кризе – 21 больной. Длительность ХМЛ от момента диагностики 5–265 мес (медиана 97 мес). Длительность терапии иматинибом 1–118 мес (медиана 56 мес).

Результаты и обсуждение. Аномалии в Ph-положительных клетках выявлены у 64 (14%) больных. При увеличении числа копий гена BCR/ABL ($n = 29$) наблюдалась резистент-

ность к терапии иматинибом, при назначении ингибиторов тирозинкиназы 2-го поколения достигнута цитогенетическая ремиссия у 29% больных. У больных с трисомией хромосомы 8 ($n = 18$) получение стабильного, но отсроченного цитогенетического ответа (ЦО) в 61% случаев при терапии иматинибом в высоких дозах. Дополнительные транслокации – $t(5;15)$, $t(5;16)$, $t(1;15)$, $t(1;7)$ выявлены у 4 больных, из них у 3 – получен полный ЦО (ПЦО) при применении различных ингибиторов тирозинкиназы. Из 7 больных с аномалиями 7-й хромосомы 6 человек умерли от прогрессии ХМЛ, только у 1 больной получена цитогенетическая ремиссия. Из 13 больных со сложными транслокациями у 6 наблюдалась прогрессия заболевания, 4 умерли, стабильный ПЦО достигнут лишь у 3 больных. Исследовано 48 случаев ХМЛ с хромосомными аномалиями в Ph-отрицательных клетках (встречаются у 3% больных) в рамках многоцентрового исследования. Показано, что ПЦО для большинства больных достигим в поздние сроки при применении высоких доз иматиниба или ингибиторов тирозинкиназы 2-го поколения. Наименее благоприятные – комплексные аномалии. У больных с изолированными трисомией хромосомы 8 или моносомией хромосомы 7 (53% от всех аномалий) достигнут ПЦО в 95% случаев. При обнаружении ХА в Ph-отрицательных клетках высок элемент случайности – их реальная частота может быть выше обнаруженной (доказано с помощью ретроспективного пересмотра FISH-методом).

Заключение. Степень отрицательного влияния хромосомных аномалий на течение ХМЛ и эффективность проводимой терапии зависит от вида наблюдаемой аномалии. Несмотря на неблагоприятный прогноз и неудачи терапии у большинства больных с аномалиями в Ph-положительных клетках 5-летняя общая выживаемость составила 62%, у больных в хронической фазе ХМЛ – 80%. Среди изменений в Ph-отрицательном клоне наблюдалось селективное преиму-

щество аномалий, характерных для миелодиспластического синдрома. Закономерен вопрос: что произойдет, если будет прекращена терапия ингибиторами тирозинкиназ у больных с трисомией хромосомы 8 и моносомией хромосомы 7 в Ph-отрицательных клетках: последующая закономерность прогрессии ХМЛ с развитием бластного криза, развитие миелодиспластического синдрома или острого лейкоза, или "спокойная" ремиссия ХМЛ?

Сравнительный эпидемиологический анализ заболеваемости хроническим миелолейкозом в Нижегородской области за период 1980–2011 гг.

С.А. Волкова, О.В. Ковалишена, Д.О. Бутусова

ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России

Введение. Дескриптивное ретроспективное и проспективное сплошное эпидемиологическое исследование заболеваемости хроническим миелолейкозом (ХМЛ) восприимчивого населения в Нижегородской области за 32-летний период (1980–2011) проведено с целью общей характеристики эпидемиологической ситуации по ХМЛ в динамике, а также для сравнительной оценки системы выявления ХМЛ за различные периоды и ее влияния на заболеваемость.

Материалы и методы. Восприимчивое население было определено как все население в возрасте от 15 до 80 лет и старше – жители Нижнего Новгорода, районов, районных центров и городов области (около 3 млн человек). Объектом исследования явились все случаи заболевания с Ph-положительным ХМЛ, *BCR/ABL-1* "вероятным" (за период 1980–2000 гг.) и доказанным (за период 2000–2011 гг.), выявленные на основании обращаемости пациентов за специализированной гематологической помощью. Сравнительный анализ дескриптивных эпидемиологических показателей за периоды 1990–1999 и 2000–2009 гг. осуществлен для установления наличия или отсутствия значимых различий в периоды разных подходов к диагностике ХМЛ: 1990–1999 гг. – период "желательного" генетического подтверждения диагноза ХМЛ, 2000–2009 гг. – период "обязательного" генетического подтверждения. Средне-многолетние показатели рассчитывали как среднее арифметическое динамического ряда с доверительными интервалами при вероятности 95%.

Результаты и обсуждение. Регистр больных ХМЛ включает с 1980 г по 2011 г. 636 больных: 629 взрослых (287 мужчин и 342 женщины) в возрасте от 15 до 88 лет, медиана

57 лет на момент установления диагноза) и 7 детей (5 мальчиков и 2 девочки) в возрасте от 3 до 14 лет, медиана 8 лет). За периоды 1990–1999, 2000–2009 гг. заболеваемость ХМЛ составила 0,73 (0,66–0,8)^{0/0000} и 0,79 (0,75–0,83)^{0/0000} соответственно ($p > 0,5$), максимум (1,04^{0/0000}) в 2004 г., минимум (0,43^{0/0000}) в 1991 г. Возрастная структура заболеваемости ХМЛ в двух сравниваемых периодах оказалась идентичной в возрастных группах с 15 до 44 лет у мужчин, женщин и в целом. В 2000–2009 гг. у мужчин зарегистрированы более высокие показатели заболеваемости в возрастных группах 65 лет и старше, с максимальным уровнем 3,8^{0/0000} в 75–79 лет; у женщин выявлен незначительный прирост заболеваемости в группах с 44–54, 60–69 лет с максимальным уровнем 2^{0/0000} в 65–69 лет. Смертность от ХМЛ составила 0,66 (0,59–0,73)^{0/0000} и 0,63 (0,56–0,7)^{0/0000} по периодам соответственно ($p > 0,05$), максимум (0,87^{0/0000}) в 2000 г., минимум (0,35^{0/0000}) в 2009 г. Распространенность ХМЛ составила 2,9 (2,8–3)^{0/0000} и 3,5 (3,3–3,7)^{0/0000} соответственно ($p = 0,04$), максимум (4,6^{0/0000}) в 2009 г., минимум (2,4^{0/0000}) в 1990 г.

Заключение. Сравнительный анализ заболеваемости ХМЛ восприимчивого населения Нижегородской области за 1990–1999 и 2000–2009 гг. продемонстрировал сопоставимую эффективность существующих в разные периоды систем выявления ХМЛ, отсутствие феномена выявления, т.е. отсутствие роста заболеваемости вследствие изменения диагностики (цитогенетическое подтверждение диагноза). В тоже время, отмечен рост распространенности больных ХМЛ, что является ожидаемым с учетом изменений лечения – внедрение терапии иматинибом.

Вирусные гепатиты В и С у больных гемобластомами и депрессиями кроветворения

Т.Ц. Гармаева, С.М. Куликов, Е.А. Михайлова, А.Б. Судариков, Ф.П. Филатов, В.Г. Савченко

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Риск внутрибольничного трансфузионного инфицирования больных заболеваниями системы крови гемотрансмиссивными вирусными инфекциями, в частности гепатитами В и С (ГВ и ГС) является актуальной проблемой здравоохранения в мире и России.

Материалы и методы. С целью комплексной оценки клинических и эпидемиологических характеристик динамики инфекционного (вирусологического) статуса больных за период лечения и госпитализации, вклада и взаимодействия основных факторов риска в общий риск инфицирования, индикаторов инфицирования, отличающихся от описанных у иммунокомпетентных лиц было проведено проспективное когортное исследование, состоявшее из 3 фаз: 1-я фаза – оценка клинико-эпидемиологической характеристики распространенности вирусов гепатитов В и С (ВГВ и ВГС) среди больных при поступлении в отделение до начала лечения; 2-я фаза – анализ динамики обнаружения положительных тестов

на маркеры ВГВ и ВГС у больных во время лечения и госпитализации с оценкой основных факторов риска, остаточного риска трансфузионного инфицирования (ОРТИ) ВГС; 3-я фаза – долговременное наблюдение для оценки клинической манифестации гепатитов В и С (ГВ и ГС), выживаемости больных и эффективности терапии основного заболевания. В исследование включены все, без селекции 265 больных, госпитализированные в отделение химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга Гематологического научного центра за период с 01.02.2004 по 01.06.2006. Проанализировано 557 госпитализаций. Большинство составили больные острыми лейкозами и апластической анемией – 205 (79,7%) больных. Проводили непрерывный мониторинг вирусологического статуса больных, факторов риска (трансфузии компонентов крови, медицинские манипуляции, контакты с больными ГВ и ГС), индикаторов инфицирования в среднем за 30–35 больными в течение 2,5 лет с дальнейшим