

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).