

Инфекционные осложнения у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009

В.А. Охмат, Г.А. Клясова, Е.Н. Паровичникова, В.В. Троицкая, Е.О. Грибанова,
А.О. Мальчикова, А.Г. Коробова, И.Н. Фролова, В.Г. Савченко
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России;
Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4
Контакты: Владимир Александрович Охмат okhmatvladimir@mail.ru

Цель исследования – изучить частоту и характер инфекционных осложнений у больных острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009, разработанному Российской исследовательской группой по лечению острых лимфобластных лейкозов (RALL).

Материалы и методы. Проспективное исследование (2013–2015 гг.) включало больных *de novo* ОЛЛ, получавших химиотерапию по протоколу ОЛЛ-2009. Период наблюдения за больными составил 6 мес. В исследование были включены 44 больных ОЛЛ в возрасте от 17 до 61 года (медиана 26 лет), которым было проведено 272 курса химиотерапии (51 индукция, 221 консолидация). При поступлении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России гиперлейкоцитоз был у 25 % больных, статус 3–4 балла по шкале ECOG – у 61 %, тяжелые инфекционные осложнения – у 22 %, госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) – у 9 %.

Результаты. Гранулоцитопению регистрировали в 91 (33 %) из 272 курсов химиотерапии, чаще в индукции (71 %), чем в консолидации (25 %), отношение шансов (ОШ) 7,2; $p < 0,0001$. Продолжительность гранулоцитопении была значимо больше на этапе индукции, чем на этапе консолидации – 24 дня против 7 дней; $p < 0,0001$. Необходимость перевода больных в ОРИТ возникла в 4 % курсов химиотерапии, чаще на этапе индукции (18 %) в сравнении с консолидацией (0,5 %; ОШ 47,1; $p < 0,0001$). Среднее число эпизодов инфекции на 1 больного составило 1,1 (от 0 до 3 эпизодов). У 14 (32 %) из 44 больных не было назначения антибиотиков в течение 6 мес наблюдения. Фебрильную нейтропению регистрировали в 49 (18 %) из 272 курсов химиотерапии, чаще на этапе индукции (55 %), чем в консолидации (10 %; ОШ 11,6; $p < 0,0001$). Ведущим показанием к назначению антибиотиков была клинически доказанная инфекция (47 %), реже регистрировали лихорадку неясной этиологии (29 %) и бактериемию (24 %). Клинически доказанными инфекциями были пневмония (35 %) и инфекция мягких тканей (12 %). Среди возбудителей бактериемии ($n = 15$) грамотрицательные микроорганизмы преобладали над грамположительными (67 % против 33 %). Частота инвазивных микозов (ИМ) составила 14 %, превалировал инвазивный аспергиллез (9 %), который развивался только на этапе индукции. На этапе консолидации не было случаев ИМ, вызванных плесневыми грибами.

Заключение. Исследование продемонстрировало невысокую частоту инфекций у больных ОЛЛ на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009, причем за 6 мес наблюдения антимикробные препараты не назначались 32 % больных. Инфекционные осложнения преобладали на этапе индукции в сравнении с этапом консолидации. Этот факт касался как инфекций, вызванных бактериями, так и грибами, ведущими среди которых были аспериллы. Все случаи ИМ, вызванных плесневыми грибами, регистрировали только на этапе индукции.

Ключевые слова: гемобластозы, острый лейкоз, фебрильная нейтропения, инфекционные осложнения, инвазивный микоз

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-31-40

Infections on different chemotherapy cycles in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated with ALL-2009 protocol

V.A. Okhmat, G.A. Klyasova, E.N. Parovichnikova, V.V. Troitskaya, E.O. Gribanova,
A.O. Malchikova, A.G. Korobova, I.N. Frolova, V.G. Savchenko
National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Noviy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

The aim of this study was to evaluate incidence and type of infections in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated with ALL-2009 protocol during different chemotherapy cycles.

Materials and methods. Prospective study (2013–2015) included patients with *de novo* ALL, receiving chemotherapy with ALL-2009 protocol. Patients were followed for 6 month. Total of 44 patients with ALL aged 17–61 years (median age 26 years) were enrolled in the study. These patients received 272 chemotherapy cycles (51 – induction, 221 – consolidation). On admission to National Research Center for Hematology hyperleukocytosis was in 25 % of patients, ECOG score ≥ 3 – in 61 %, severe infections – in 22 %, hospitalization to intensive care unit (ICU) – in 9 %.

Results. Neutropenia was in 91 (38 %) of 272 chemotherapy cycles, predominantly in induction (71 %) compared to consolidation (25 %), odds ratio (OR) 7.2; $p < 0.0001$. Median duration of neutropenia was more prolonged in induction compared to consolidation (24 vs 7 days);

$p < 0.0001$). Patients were transferred to ICU in 4 % of chemotherapy cycles, predominantly in induction (18 %) then in consolidation (0.5 %; OR 47.1; $p < 0.0001$).

Mean number of infections was 1.1 (0–3) per patient and 14 (32 %) of 44 patients did not receive any antibiotics throughout all study period (6 month). Febrile neutropenia occurred in 18 % of chemotherapy cycles, and more frequently in induction compared to consolidation (55 % vs 10 %, OR 5.9, $p < 0.0001$). The majority of febrile events were attributable to clinically documented infections (47 %), followed by fever of unknown origin (29 %) and bloodstream infection (BSI) (24 %). Clinically documented infections were represented by pneumonia (35 %) and cellulitis (12 %). Gram-negative and Gram-positive bacteria accounted for 67 % and 33 % of BSI pathogens ($n = 15$), consequently. Invasive mycoses (IM) were in 14 % of patients. The main IM was invasive aspergillosis (9 %). All cases of invasive aspergillosis occurred in induction. None cases of IM caused by molds were observed in consolidation.

Conclusions. Our study demonstrates relatively low incidence of infections on different chemotherapy cycles in ALL patients treated with ALL-2009 chemotherapy protocol and 32 % of patients did not receive any antibiotics throughout all study period (6 month). Bacterial and fungal infections prevailed in induction compared to consolidation. The predominant IM was invasive aspergillosis. All cases of IM caused by molds occurred in induction.

Key words: hematological malignancies, acute leukemia, febrile neutropenia, infectious complications, invasive mycosis

Введение

Реализация современных программ химиотерапии сопряжена с высоким риском возникновения инфекционных осложнений, и наибольшее их число, как правило, регистрируют у больных острыми лейкозами [1]. Вероятность развития инфекций зависит от «глубины» и продолжительности гранулоцитопении. Эти параметры могут существенно варьировать на различных протоколах цитостатической терапии по причине неодинаковой токсичности.

Российские «педиатрические» протоколы по лечению острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), разработанные кооперативной клинической группой «Москва–Берлин» (МВ), возглавляемой проф. А.И. Карачунским, обладают высокой эффективностью при существенно меньшей токсичности ($p < 0,01$) у детей в возрасте до 18 лет по сравнению с немецкими программами Берлин – Франфуркт – Мюнстер (BFM) [2]. Так, 7-летняя общая выживаемость детей в возрасте от 1 года до 18 лет составила 71 ± 3 % на протоколе МВ-91 и 74 ± 2 % – на протоколе BFM, притом что длительность гранулоцитопении более 10 дней, развитие тромбоцитопении, анемии регистрировались существенно реже [2].

Суммировав итоги собственных исследований, а также опираясь на опыт применения протокола МВ-2002 у взрослых больных, научно-исследовательская группа по лечению ОЛЛ у взрослых предложила протокол ОЛЛ-2009 [3].

В отличие от прежних протоколов лечения взрослых больных ОЛЛ, в новый протокол ОЛЛ-2009 были внедрены следующие принципы:

1) деинтенсификация индукционного этапа лечения – уменьшение числа введений антрациклиновых антибиотиков (с 4 до 3) в I фазе индукции, циклофосфана (с 2 до 1 блока) и цитарабина (с 4 до 2 блоков) во II фазе индукции;

2) отказ от применения ранней (сразу после 2 фаз индукции) интенсивной высокодозной консолидации, например, курсов RACOP, FLAG-Ida, высоких доз цитарабина с митоксантроном или высоких доз

метотрексата, которые использовались в программе ОЛЛ-2005, в протоколе немецкой группы GMALL-07/03;

3) длительное использование аспарагиназы на всех этапах лечения;

4) самое главное – непрерывность лечения после достижения полной ремиссии с модификацией доз цитостатических препаратов в зависимости от глубины цитопении.

Цель нашего исследования – изучение частоты и характера инфекционных осложнений у больных ОЛЛ на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009.

Материал и методы

В исследование были включены больные с впервые выявленными ОЛЛ, госпитализированные в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» («НМИЦ гематологии») Минздрава России (Москва) с 2013 по 2015 г. Всем больным проводили химиотерапию по протоколу ОЛЛ-2009 [3]. Период наблюдения за больными составил 6 мес, что соответствовало 7 этапам химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009, включающим 2 курса индукции и 5 курсов консолидации. Больные Rh-положительными и резистентными формами ОЛЛ были исключены из исследования. К резистентным формам ОЛЛ относили случаи недостижения полной ремиссии после 2 курсов индукции.

При поступлении в стационар больным проводили оценку тяжести состояния по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [4]. При температуре выше 38°C или выявлении очага инфекции назначали внутривенно антибиотики 1-го этапа (цефоперазон/сульбактам или пиперациллин/тазобактам). Модификацию противомикробной терапии проводили согласно результатам микробиологических исследований, а при персистирующей лихорадке неясной этиологии выполняли замену антибиотиков 1-го этапа на карбапенемы (имипенем/циластатин, меропенем или дорипенем).

При температуре от 38 °С и более перед назначением антибиотиков у больных забирали кровь из вены и из центрального венозного катетера в 2 флакона (Becton Dickinson, США), при сохранении температуры более 38 °С исследование повторяли через 5–7 дней. Компьютерную томографию (КТ) легких выполняли при наличии клинических признаков пневмонии или сохранении температуры более 38 °С в течение 3–4 сут. При пневмонии проводили бронхоскопию с исследованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) на бактерии и грибы.

Флаконы с кровью инкубировали в автоматическом анализаторе для гемокультур – BD BACTEC FX (Becton Dickinson, США). При наличии симптомов инфекции диагностически значимым считали однократное выделение из гемокультуры грамотрицательных микроорганизмов, а также таких грамположительных бактерий, как *Streptococcus* группы «viridans», *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus* spp. Выделение коагулазонегативных стафилококков и *Corynebacterium* spp. подтверждали двумя гемокультурами. Считали, что бактериемия вызвана сочетанием микроорганизмов, если 2 разных по виду микроорганизма были выделены из 1 гемокультуры одновременно или из разных гемокультур с интервалом в 2 нед или менее.

Идентификацию микроорганизмов проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF-MS) на анализаторе Microflex (Bruker Daltonics, Германия).

Инвазивные микозы (ИМ) (доказанный, вероятный, возможный) определяли на основании критериев диагностики EORTC/MSG (European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group, 2008 г.) [5]. Наличие гепатолиенального кандидоза у больных без кандидемии предполагали на основании выявления очагов в печени и/или селезенке при ультразвуковом исследовании, или КТ с внутривенным контрастированием, или магнитно-резонансной томографии и получения положительного эффекта от назначения противогрибковых препаратов.

Мокроту и жидкость БАЛ исследовали на агаризованной среде Чапека или Сабуро. При появлении культуры грибов проводили их микроскопию и идентификацию. У всех больных с пневмонией определяли галактоманнан в сыворотке крови и жидкости БАЛ. Исследование антигена *Aspergillus* в образцах сыворотки крови больных проводили методом иммуноферментного анализа (Platelia® *Aspergillus*, Bio-Rad Laboratories, США). Антиген считали положительным при значениях индекса в сыворотке от 0,5 и выше, в жидкости БАЛ – от 1,0 и выше.

Для проведения исследования была создана база данных, в которую вносили все анализируемые параметры с последующей статистической обработкой полученных результатов с помощью программ Statistica и SPSS. Для сравнения качественных признаков применяли

точный критерий Фишера (p_p). При однофакторном анализе для оценки влияния факторов на вероятность развития события использовали метод соотношения шансов (Odds Ratio). Построение кривых выживаемости проводили по методике Каплана–Майера. Статистически значимыми считали различия при степени вероятности безошибочного прогноза 95 % ($p \leq 0,05$).

Результаты

В исследование были включены 44 больных ОЛЛ (22 мужчины и 22 женщины) в возрасте от 17 до 61 года (медиана 26 лет). Большинство больных (68 %) были переведены из других стационаров и при поступлении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России находились в тяжелом состоянии: статус 3–4 балла по шкале ECOG был у 61 % больных, гиперлейкоцитоз – у 25 %, тяжелые инфекционные осложнения – у 22 % (в т.ч. пневмония у 20 %, инфекция мягких тканей у 2 %). Часть больных (9 %) была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) при поступлении в наш центр.

За 180 дней наблюдения 44 больным ОЛЛ было проведено 272 курса химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009, в том числе 51 курс индукции и 221 курс консолидации. В курсы консолидации включали 2-й курс индукции, если ремиссия острого лейкоза была достигнута после 1-го курса индукции. Таким образом, анализ инфекционных осложнений в консолидации проводили у всех больных в ремиссии острого лейкоза.

Гранулоцитопению регистрировали в 91 (33 %) курсе химиотерапии, чаще на этапах индукции в сравнении с консолидацией (71 % против 25 %, ОШ 7,2; $p < 0,0001$) (табл. 1). На этапе индукции медиана продолжительности гранулоцитопении была значимо больше, чем на этапе консолидации, и составила 24 дня против 7 дней; $p < 0,0001$. Необходимость перевода больных в ОРИТ возникла в 4 % ($n = 10$) курсов химиотерапии, и этот показатель был статистически значимо выше на этапе индукции в сравнении с консолидацией (18 % против 0,5 %; ОШ 47,1; $p < 0,0001$).

Среднее число эпизодов инфекции на 1 больного составило 1,1 (от 0 до 3 эпизодов). Следует отметить, что у 14 (32 %) из 44 больных не было назначения антибиотиков за 6 мес наблюдения. Фебрильную нейтропению регистрировали при проведении 49 (18 %) из 272 курсов химиотерапии, статистически значимо чаще на этапе индукции, чем на этапе консолидации (55 % против 10 %; ОШ 11,6; $p < 0,0001$) (рис. 1).

Ведущим показанием к назначению антибиотиков у больных ОЛЛ была клинически доказанная инфекция (47 %), реже регистрировали лихорадку неясной этиологии (29 %) и бактериемию (24 %). Как на этапе индукции, так и на этапе консолидации основным показанием к назначению антибиотиков была клинически доказанная инфекция (соответственно 50 и 43 %). Клинически доказанными инфекциями были пневмония (17, или 35 %) и инфекция мягких

Таблица 1. Показания к назначению антибиотиков, частота развития гранулоцитопении и перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии на этапах индукции и консолидации у больных острым лимфобластным лейкозом

Table 1. Indications for antibiotic administration, rate of neutropenia and admission to ICU on induction and consolidation cycles in patients with acute lymphoblastic leukemia

Показатель Criterion	Курсы ХТ, абс. (%), HT cycles, abs. (%)			ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)	p
	Всего Total	Индукция Induction	Консолидация Consolidation		
Число курсов ХТ Number of HT cycles	272	51	221	–	–
Гранулоцитопения Neutropenia	91 (33 %)	36 (71 %)	55 (25 %)	7,2 (3,7–14,2)	<0,0001
Длительность гранулоцитопении, медиана (диапазон), дни Duration of neutropenia, the median (range), days	9 (2–45)	24 (4–45)	7 (2–24)	–	<0,0001
Перевод в ОРИТ Admission to ICU	10 (4 %)	9 (18 %)	1 (0,5 %)	47,1 (5,8–382)	<0,0001
Назначение антибиотиков Administration of antibiotics	49 (18 %)	28 (55 %)	21 (10 %)	11,6 (5,7–23,6)	<0,0001
Показания к назначению антибиотиков: Indications for antibiotic administration:					
Клинически доказанная инфекция: Clinically documented infections:	23 (47 %)	14 (50 %)	9 (43 %)	1,3 (0,4–4,2)	0,62
– пневмония, – pneumonia,	17 (35 %)	12 (43 %)	5 (24 %)	2,4 (0,7–8,4)	0,23
– инфекция мягких тканей, – cellulitis	6 (12 %)	2 (7 %)	4 (19 %)	3,1 (0,5–18,6)	0,38
Лихорадка неясной этиологии Fever of unknown origin;	14 (29 %)	6 (21 %)	8 (38 %)	2,3 (0,6–8)	0,22
Бактериемия Bloodstream infection	12 (24 %)	8 (29 %)	4 (19 %)	1,7 (0,4–6,6)	0,52

Примечание. ХТ – химиотерапия; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Note. HT – chemotherapy; OR – odds ratio; CI – confidence interval; ICU – intensive care unit.

тканей (6, или 12 %). Пневмония несколько чаще возникала на этапе индукции (43 % против 24 %; ОШ 2,4; $p = 0,23$), а инфекция мягких тканей – в консолидации (19 % против 7 %, ОШ 3,1; $p = 0,38$). Бактериемия преобладала над лихорадкой неясной этиологии в индукции (29 % против 21 %), и наоборот: лихорадку неясной этиологии регистрировали чаще, чем бактериемию, в консолидации (38 % против 19 %). В течение 6 мес лечения по протоколу ОЛЛ-2009 вероятность развития бактериемии у 44 больных составила 25,3 % (рис. 2). Причем, у больных ОЛЛ не было ни одного случая бактериемии после 90-го дня от первого поступления в ФГБУ «НМИЦ гематологии», что примерно соответствовало сроку окончания 1-го курса консолидации. Медиана возникновения бактериемии от первого поступления в «НМИЦ гематологии» составила 18 (1–89) дней.

За 6 мес лечения было диагностировано 12 случаев бактериемии, из них 9 (75 %) были вызваны 1 микроорганизмом и 3 (25 %) – их сочетанием. Всего было выделено 15 микроорганизмов, включая 10 (67 %) грамотрицательных и 5 (33 %) грамположительных (табл. 2). Среди возбудителей бактериемии на этапе индукции доли грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов были идентичны (по 50 %), в то время как на этапе консолидации выделяли только грамотрицательные бактерии.

Среди энтеробактерий ($n = 10$) продукция БЛРС (β -лактамаз расширенного спектра действия) определялась у 2 (20 %) изолятов *Klebsiella pneumoniae*. За период исследования у больных ОЛЛ не было зарегистрировано ни одного случая выделения из гемокультуры неферментирующих микроорганизмов. Из 5 случаев бактериемии, вызванной грамположи-

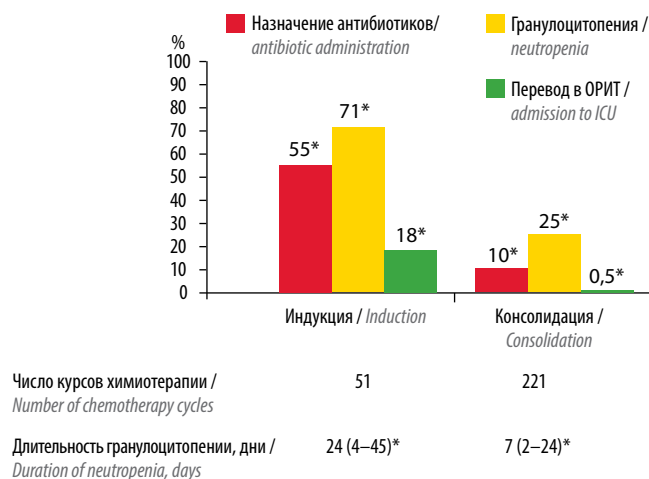


Рис. 1. Частота назначения антибиотиков, развития гранулоцитопении и перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на этапах индукции и консолидации у больных острым лимфобластным лейкозом (* $p < 0,0001$)

Fig. 1. Rate of antibiotic administration, neutropenia and admission to intensive care unit (ICU) on induction and consolidation cycles in patients with acute lymphoblastic leukemia (* $p < 0,0001$)

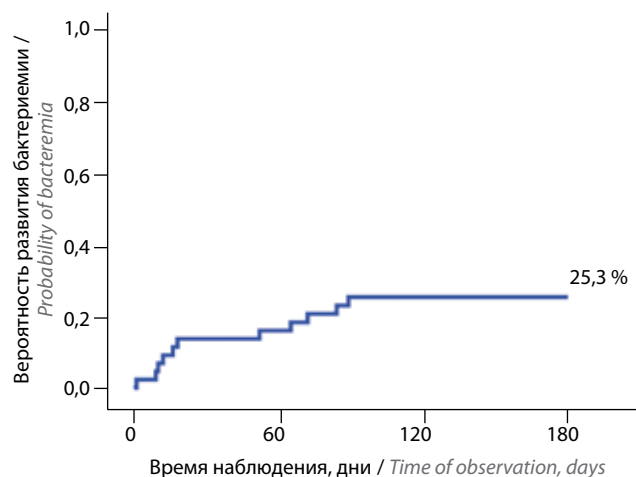


Рис. 2. Вероятность развития в течение 180 дней бактериемии у больных острым лимфобластным лейкозом на этапах индукции и консолидации

Fig. 2. 180 days-probability of bacteremia on induction and consolidation cycles in patients with acute lymphoblastic leukemia

Таблица 2. Спектр возбудителей бактериемии на этапах индукции и консолидации у больных острым лимфобластным лейкозом

Table 2. Bloodstream infection pathogens in patients with acute lymphoblastic leukemia on induction and consolidation cycles

Возбудитель бактериемии Bloodstream infection pathogens	Случаи бактериемии на этапах химиотерапии, абс. (%) Cases of bacteremia on chemotherapy cycles, abs. (%)		
	Индукция Induction	Консолидация Consolidation	Всего Total
Число микроорганизмов Number of microorganisms	10	5	15
<i>Escherichia coli</i>	1 (10)	2 (40)	3 (20)
<i>Salmonella</i> spp.	2 (20)	1 (20)	3 (20)
<i>Klebsiellae pneumoniae</i>	1 (10)	1 (20)	2 (13)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (20)	—	2 (13)
<i>Bacillus cereus</i>	2 (20)	—	2 (13)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (10)	—	1 (7)
<i>Enterobacter asburae</i>	1 (10)	—	1 (7)
<i>Citrobacter youngae</i>	—	1 (20)	1 (7)

тельными бактериями, отмечено 2 случая выделения такого редкого возбудителя, как *Bacillus cereus*. В одном из них была диссеминированная форма инфекции с поражением головного мозга, печени и селезенки; в другом — сочетание бактериемии, вызванной *B. cereus* и *Enterococcus faecalis*, с инвазивным аспергиллезом легких. При диссеминированной форме инфекции излечение было достигнуто в результате длительного применения меропенема (50 дней) с последующим назначением ципрофлоксацина (30 дней).

При сочетании бактериемии (*B. cereus* и *E. faecalis*) с инвазивным аспергиллезом легких летальный исход наступил на следующий день после выделения бактерий из гемокультуры, несмотря на адекватную антимикробную и противогрибковую терапию, включавшую меропенем, даптомицин и вориконазол.

Доказанный, вероятный и возможный ИМ развились у 7 (16 %) из 44 больных. Частота ИМ на этапе индукции составила 14 % (у 6 из 44 больных) и 2 % (у 1 из 42 больных) — в консолидации. Все случаи ИМ,

Таблица 3. Спектр инвазивных микозов на этапах индукции и консолидации у больных острым лимфобластным лейкозом

Table 3. Invasive mycoses in patients with acute lymphoblastic leukemia on induction and consolidation cycles

Инвазивный микоз Invasive mycosis	Случаи инвазивных микозов на этапах химиотерапии, абс. (%) Cases of invasive fungal infections on chemotherapy cycles, abs. (%)		
	Индукция Induction	Консолидация Consolidation	Всего Total
Число инвазивных микозов Number of invasive mycoses	6	1	7
Инвазивный аспергиллез (вероятный) Invasive aspergillosis, probable	3 (50)	—	3 (43)
Сочетание инвазивного аспергиллеза (вероятный) с мукормикозом (доказанный) Concomitant invasive aspergillosis (probable) and mucormycosis (proven)	1 (17)	—	1 (14)
Гепатолиенальный кандидоз (предполагаемый*) Hepatosplenic candidiasis (suspected*)	2 (33)	1	3 (43)

*Предполагаемый на основании клинических и радиологических данных.

* Suspected based on clinical and radiological data.

вызванных плесневыми грибами ($n = 4$), возникли на этапе индукции, и не было ни одного случая в консолидации (табл. 3). Частота ИМ, входящих в категорию «доказанный» и «вероятный», составила 9 % ($n = 4$). В спектре ИМ были инвазивный аспергиллез (43 %), гепатолиенальный кандидоз (43 %) и сочетание инвазивного аспергиллеза с мукормикозом (14 %). Инвазивный аспергиллез диагностировали только на этапе индукции с частотой 9 % (у 4 из 44 больных). Медиана развития инвазивного аспергиллеза от 1-й госпитализации в «НМИЦ гематологии» была равна 33 (22–78) дня, гепатолиенального кандидоза — 47 (23–55) дней. Вероятность возникновения инвазивного аспергиллеза у 44 больных ОЛЛ в течение 6 мес исследования составила 9,1 % (рис. 3).

В течение 6 мес умерли 2 (5 %) из 44 больных ОЛЛ. Все случаи летального исхода были вызваны инфекционными осложнениями и возникли на этапе индукции (смерть на 13-й и 53-й дни от дебюта инфекции). На этапе консолидации летальных исходов не было. В одном случае причиной смерти послужила бактериемия, вызванная 2 микроорганизмами (*B. cereus* и *E. faecalis*) в сочетании с инвазивным аспергиллезом легких (вероятный), в другом — сочетанием инвазивного аспергиллеза (вероятный) с мукормикозом (доказанный).

Обсуждение

На 1 больного ОЛЛ приходится от 2,5 до 2,8 эпизодов фебрильной нейтропении в период проведения химиотерапии [1, 6]. За 180 дней наблюдения мы регистрировали в среднем 1,1 эпизод инфекции у больных ОЛЛ, а в 14 (32 %) случаях антибиотики вообще не назначались. В нашем исследовании все больные получали химиотерапию по протоколу ОЛЛ-2009, и можно полагать, что меньшая частота инфекций

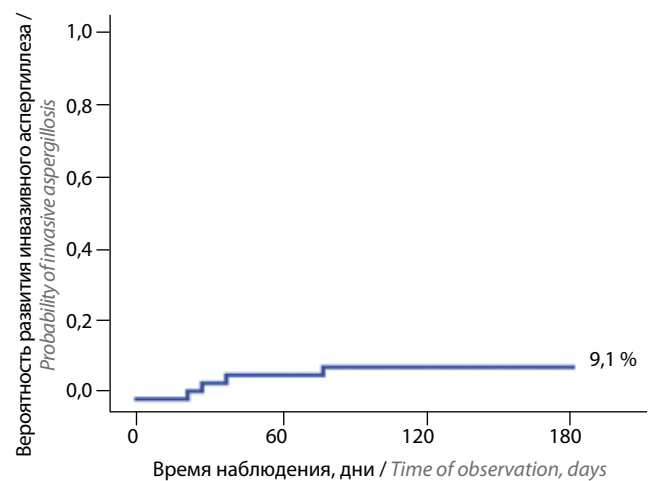


Рис. 3. Вероятность развития в течение 180 дней инвазивного аспергиллеза у больных острым лимфобластным лейкозом на этапах индукции и консолидации

Fig. 3. 180 days-probability of invasive aspergillosis on induction and consolidation cycles in patients with acute lymphoblastic leukemia

была обусловлена невысокой токсичностью данной программы. В основе этого протокола лежит принцип постоянного непрерывного воздействия с коррекцией дозы цитостатиков в зависимости от степени миелосупрессии. Уменьшение дозы или отмена иммуносупрессивных препаратов при снижении числа лейкоцитов обеспечивают невысокую частоту и продолжительность гранулоцитопении и, как следствие, меньший риск возникновения инфекционных осложнений. Так, гранулоцитопению регистрировали в 33 % курсах химиотерапии, а фебрильную нейтропению — в 18 %. На этапе индукции в сравнении с консолидацией статистически значимо чаще отмечалась и была продолжительнее гранулоцитопения

(71 % против 25 %; 24 дня против 7 дней), что коррелировало со значимо большей частотой инфекций (55 % против 10 %; ОШ 11,6; $p < 0,0001$).

Инфекционный процесс в период гранулоцитопении принято объединять термином «фебрильная нейтропения» или «нейтропеническая лихорадка». В 90-е годы наиболее частым проявлением фебрильной нейтропии являлась лихорадка неясной этиологии, к которой относят только повышение температуры без каких-либо других проявлений инфекции в период гранулоцитопении, а клинически и микробиологически доказанные инфекции регистрировали реже. Клинически доказанными считаются случаи инфекции, которые удается верифицировать с помощью физикальных или инструментальных методов диагностики при отсутствии микробиологического подтверждения. Наиболее частыми их проявлениями являются пневмония, инфекция мягких тканей и др. Микробиологическим подтверждением инфекции в период гранулоцитопении в большинстве случаев является выделение микроорганизмов из гемокультуры.

В последнее время возможности по диагностике инфекционных осложнений существенно расширились, как за счет внедрения новых и совершенствования ранее используемых методов диагностики, так и за счет сокращения времени исследования в микробиологии благодаря введению в лабораторную практику автоматических анализаторов и новых технологий для идентификации микроорганизмов. В связи с этим характер инфекционных осложнений и, следовательно, показания к назначению противомикробных препаратов могут значительно отличаться от опубликованных ранее. В работе Р.А. Pizzo [1], проведенной с 1975 по 1980 г. и включавшей детей и подростков с гемобластомами и солидными опухолями, был представлен анализ 793 эпизодов нейтропенической лихорадки, из которых 48,2 % были обусловлены лихорадкой неясной этиологии, 27,1 и 24,7 % — соответственно микробиологически и клинически доказанными инфекциями. В 1998 г. в российском проспективном многоцентровом исследовании применения антибиотиков в лечении 66 эпизодов инфекции у 56 больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) ведущую позицию также занимала лихорадка неясной этиологии (51,5 %), далее следовала клинически (38 %) и микробиологически (10,5 %, бактериемии) доказанная инфекция [7].

В нашем исследовании получены иные результаты, и ведущим показанием к назначению антибиотиков была клинически доказанная инфекция (47 %); реже регистрировали лихорадку неясной этиологии (29 %) и бактериемию (24 %). В многоцентровом исследовании из Италии, опубликованном в 2015 г. и включавшем 227 эпизодов лихорадки у 316 больных ОЛЛ (78 % взрослых, 22 % детей), 1-ю позицию среди инфекционных осложнений занимала микробиологически доказанная инфекция (57 %), далее следовали лихорадка неясной этиологии (34 %) и клинически доказанная

инфекция — 9 % [8]. В этиологии инфекций преобладали бактерии ($n = 90$), далее следовали грибы ($n = 20$) и вирусы ($n = 6$). В 13 случаях выявлено сочетание микроорганизмов, в основном бактерий и грибов (в 12 из 13). Похожие данные были получены в 2016 г. при анализе 138 случаев фебрильной нейтропии у 48 детей с острыми лейкозами (ОЛЛ 83,3 % и ОМЛ 16,7 %) [6]. В этом исследовании преобладала микробиологически доказанная инфекция (50 %), реже регистрировали клинически доказанную (35 %) и лихорадку неясной этиологии (15 %). Основное число случаев микробиологически доказанной инфекции было представлено бактериемией. При анализе спектра и этиологии 193 эпизодов инфекций у 66 больных ОМЛ (2013–2015) основным показанием к назначению антибиотиков также была клинически доказанная инфекция (44 %), далее следовали лихорадка неясной этиологии (39 %) и бактериемия (17 %) [9].

В большинстве случаев микробиологическим подтверждением инфекции в период гранулоцитопении служит выделение бактерий из гемокультуры. Спектр микроорганизмов, ответственных за развитие бактериемии у больных гемобластомами, периодически претерпевает изменения, и в настоящее время имеется тенденция к увеличению доли грамотрицательных микроорганизмов, среди которых ведущую позицию занимают бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, причем для большинства из них характерно наличие резистентности ко многим современным антибиотикам [10]. Преобладание в этиологии инфекций кровотока полирезистентных грамотрицательных бактерий было продемонстрировано в многоцентровом проспективном исследовании из Италии среди больных гемобластомами, где было проанализировано 575 эпизодов бактериемии, из которых 14,4 % случаев были вызваны сочетанием 2 микроорганизмов и более [11]. Грамотрицательные бактерии составили 52,8 %, а грамположительные — 46,6 %. Основными грамотрицательными бактериями были *Escherichia coli* (52,9 %), *Pseudomonas aeruginosa* (18,7 %) и *K. pneumoniae* (12,2 %). Резистентность к цефалоспорином III поколения была выявлена у 36,9 % из 265 изолятов энтеробактерий. Устойчивость к меропенему имели 20,9 % грамотрицательных бактерий, включая 71,2 % изолятов *P. aeruginosa* и 34,1 % изолятов *K. pneumoniae*.

В России, по данным многоцентрового исследования 1654 возбудителей бактериемии у больных гемобластомами, было также отмечено некоторое преобладание грамотрицательных микроорганизмов над грамположительными (49,7 % против 42,7 %) [12]. Среди энтеробактерий с высокой частотой встречались БЛРС-положительные изоляты. Так, продукция БЛРС определялась у 40 % штаммов *E. coli* и у 60 % изолятов *K. pneumoniae*. В 2 других российских исследованиях, включавших детей и подростков с гемобластомами, было вновь подтверждено преобладание грамотрицательных микроорганизмов (55–57,4 %)

над грамположительными (42,6–45 %) в этиологии бактериемий [13, 14].

Что касается грамположительных бактерий, как уже было сказано ранее, их частота в этиологии инфекций у больных гемобластомами снизилась за последние годы. В спектре бактериемий, вызванных грамположительными бактериями, преобладают коагулазонегативные стафилококки, а среди них *Staphylococcus epidermidis* [10]. В последнее время регистрируется увеличение числа стрептококковых инфекций, причем частота *S. pneumoniae* незначительна, в основном это представители стрептококков группы «*viridans*», среди которых чаще встречаются *Streptococcus mitis* и *Streptococcus sanguis* [13].

Полученные нами результаты по этиологии бактериемии у больных гемобластомами сопоставимы с мировыми тенденциями: среди возбудителей бактериемии грамотрицательные микроорганизмы преобладали над грамположительными (67 % против 33 %). Следует отметить, что все грамотрицательные микроорганизмы были представлены энтеробактериями, причем *Salmonella* spp. конкурировали с *E. coli* и *K. pneumoniae*. Среди грамположительных микроорганизмов, помимо *S. aureus* и *E. faecalis*, присутствовали такие редкие бактерии, как *B. cereus*.

В последние годы регистрируется увеличение частоты выделения из гемокультуры микроорганизмов, ранее относившихся к редким бактериям. Описаны случаи тяжелого сепсиса, вызванного *B. cereus* [15]. Эти грамположительные спорообразующие факультативно анаэробные бактерии генотипически и фенотипически сходны с *B. anthracis* и встречаются повсеместно, благодаря устойчивости к экстремальным условиям окружающей среды. До недавнего времени *B. cereus* считали причиной нетяжелых пищевых токсикоинфекций у людей с нормальным иммунитетом, и выделение этого микроорганизма из гемокультуры относили к контаминации образцов крови. Однако за последние годы была показана способность *B. cereus* вызывать фульминантные бактериемии у иммунокомпromетированных больных. Причем для больных с гранулоцитопенией характерна диссеминированная форма инфекции с частым поражением головного мозга. Тактика антимикробной терапии при диссеминированных инфекциях, вызванных *B. cereus*, до конца не определена по причине ограниченного числа случаев, описанных в мировой литературе. Известно, что *B. cereus* способны продуцировать БЛРС и, как следствие, проявлять резистентность к цефалоспоридам III–IV поколения и пенициллинам. В связи с этим препаратами выбора в лечении тяжелых случаев данной инфекции у больных гемобластомами являются карбапенемы. Помимо карбапенемов активность *in vitro* в отношении *B. cereus* проявляют фторхинолоны и ванкомицин. Однако, даже несмотря на своевременное и адекватное лечение, летальность при диссеминированных формах инфекции может достигать 60–80 %.

В нашем исследовании эпизоды бактериемии ($n = 2$), вызванные *B. cereus*, протекали крайне тяжело и была необходимость в длительной противомикробной терапии (в течение 80 дней). Причиной смерти послужила бактериемия, вызванная в одном случае 2 микроорганизмами (*B. cereus* и *E. faecalis*) в сочетании с инвазивным аспергиллезом легких (вероятный), в другом – сочетанием инвазивного аспергиллеза (вероятный) с мукормикозом (доказанный).

Вторыми по частоте возбудителями инфекционных осложнений после бактерий у больных острыми лейкозами являются грибы. В настоящее время в структуре ИМ преобладают плесневые грибы, и среди них ведущими являются *Aspergillus* spp. По данным ретроспективного анализа 538 случаев ИМ (доказанных и вероятных) у 11 802 больных гемобластомами из 18 гематологических отделений Италии, частота ИМ во всей анализируемой группе составила 4,6 % ($n = 538$), наиболее высокой она была среди больных ОМЛ (12 %), а 2-ю позицию занимали больные ОЛЛ (6,5 %) [16]. Среди ИМ преобладал инвазивный аспергиллез (58 %), реже наблюдалась кандидемия (33 %). С 2012 по 2014 г. было проведено первое в Российской Федерации многоцентровое проспективное исследование по ИМ у 808 больных гемобластомами (739 взрослых, 69 детей) из 19 гематологических отделений страны [17]. Частота ИМ (доказанный, вероятный, возможный) у взрослых и детей с *de novo* ОЛЛ была сопоставима – соответственно 9 и 6,5 %. В этиологии ИМ 1-ю позицию занимали аспергиллы, 2-ю – дрожжеподобные грибы. По данным других работ, частота ИМ (доказанный, вероятный, возможный) у детей с ОЛЛ была аналогичной (10,2–11,2 %) [18, 19].

В нашем исследовании частота ИМ у больных ОЛЛ составила 14 %. Проведенный нами анализ, помимо категории больных с «доказанным» и «вероятным» ИМ (критерии EORTC/MSG), включал пациентов с предполагаемым гепатолиенальным кандидозом, который диагностировали при наличии очагов в печени и/или селезенке и получении эффекта от назначения противогрибковых препаратов. Вполне очевидно, что исключение из исследования таких случаев ИМ, которые не входят в категорию «доказанный» и «вероятный» по международным критериям [5], может приводить к существенной недооценке реальной частоты ИМ. Так, при учете только «доказанных» и «вероятных» случаев ИМ их частота была ниже и составляла 9 % вместо 14 %. Первую позицию в спектре ИМ с частотой регистрации 9 % занимал инвазивный аспергиллез: его развитие было только в индукции. На этапе консолидации не было случаев ИМ, вызванных плесневыми грибами.

Заключение

Наше исследование продемонстрировало невысокую частоту инфекций (18 %) на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009 у больных

ОЛЛ, причем антимикробные препараты вообще не назначались 32 % больных за 6 мес наблюдения, которые соответствовали наиболее интенсивным этапам химиотерапии (индукция и консолидация). Инфекционные осложнения в сравнении с консолидацией преобладали на этапе индукции (55 % против

10 %). Этот факт касался инфекций, вызванных как бактериями, так и грибами, ведущими среди которых были аспергиллы. Все случаи ИМ, вызванных плесневыми грибами, регистрировали только на этапе индукции, и не было ни одного такого случая в консолидации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pizzo P.A., Robichaud K.J., Wesley R., Commers J.R. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: a prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 1982;61(3):153–65. PMID: 7078399.
- Karachunskiy A., Herold R., von Stackelberg A. et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia* 2008;22(6):1144–53. DOI: 10.1038/leu.2008.63. PMID: 18368070.
- Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н. и др. Промежуточные результаты по лечению острых Ph-негативных лимфобластных лейкозов у взрослых больных (итоги Российской исследовательской группы по лечению острых лимфобластных лейкозов (RALL)). *Онкогематология* 2014;9(3):6–15. [Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Sokolov A.N. et al. Interim results of the Ph-negative acute lymphoblastic leukemia treatment in adult patients (results of Russian research group of ALL treatment (RALL)). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2014;9(3):6–15 (In Russ.)]. DOI:10.17650/1818-8346-2014-9-3-6-15.
- Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649–55. PMID: 7165009.
- De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813–21. DOI:10.1086/588660. PMID: 18462102.
- Özdemir N., Koç A., Ayçiçek A. Microorganisms isolated from cultures and infection focus and antibiotic treatments in febrile neutropenic children from Şanlıurfa, Turkey. *Turk. J Pediatr* 2016;58(1):47–53. DOI: 10.24953/turkijped.2016.01.007. PMID: 27922236.
- Клясова Г.А., Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. и др. Эмпирическая антимикробная терапия у больных острыми лейкозами: итоги многоцентрового исследования. *Терапевтический архив* 1998;70(7):15–21. [Klyasova G.A., Savchenko V.G., Parovichnikova E.N. et al. Empirical antibiotic therapy in patients with acute leukemia: results of a multicenter trial. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive* 1998;70(7):15–21 (In Russ.)]. PMID: 9742629.
- Di Blasi R., Lewis E.R., Busca A. et al. Seifem B 2012. A prospective, multicentric, observational study on febrile events in acute lymphoblastic leukaemia. Final results. In: Infections in patients with cancer and/or stem cell transplantation: Proc. 25th European Congress of Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2015, Apr. 25–8; Copenhagen. Available at: https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=21027 (Accessed 12 Jan 2017).
- Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Спектр и этиология инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами на этапах индукции и консолидации ремиссии. *Гематология и трансфузиология* 2017;62(1):9–15. [Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. et al. Spectrum and epidemiology of infection complications in patients with acute myeloid leukemia during induction and consolidation chemotherapy. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2017;62(1):9–15 (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0234-5730/2017-62-1-9-15.
- Клясова Г.А. Инфекция при гемобластозах и депрессия кроветворения: клиника, диагностика и лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. [Klyasova G.A. Infections in patients with hematological malignancies: clinical features, diagnosis and treatment. Dissert. D. Sci. Moscow, 2009. (In Russ)].
- Trecarichi E.M., Pagano L., Candoni A. et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(4):337–43. DOI:10.1016/j.cmi.2014.11.022. PMID: 25595706.
- Клясова Г.А. Антимикробная терапия. В кн.: Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. С. 827–54. [Klyasova G.A. Antimicrobial therapy. In: Program treatment of blood system diseases. Ed. V.G. Savchenko. Moscow: Praktika; 2012. P. 829–853. (In Russ)].
- Панина М.В., Клясова Г.А., Новичкова Г.А. и др. Этиологическая структура бактериемий у детей с онкогематологическими заболеваниями и депрессиями кроветворения в многопрофильной больнице «университетского» типа. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2014;13(3):49–56. [Panina M.V., Klyasova G.A., Novichkova G.A. et al. Etiological structure of bacteremias in children with oncohematological diseases and bone marrow failure syndromes in a “University type” multiprofile hospital. *Voprosy Gematologii, Onkologii i Immunopatologii v Pediatrii = Pediatric Haematology/Oncology and Immunopatology* 2014;13(3):49–56. (In Russ)].
- Аверьянова М.Ю., Вавилов В.Н., Бондаренко С.Н. и др. Бактериальные инфекции у пациентов детского и подросткового возраста после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: этиология, структура, факторы риска. *Журнал инфектологии* 2013;5(1):35–43. [Averyanova M.Yu., Vavilov V.N., Bondarenko S.N. et al. Bacterial infections in pediatric and adolescent

- in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: etiology, structure, risk factors. *Zhurnal Infektologii = Journal Infectology* 2013;5(1):35–43. (In Russ)].
15. Bottone E.J. *Bacillus cereus*, a volatile human pathogen. *Clinical microbiology reviews* 2010;23(2):382–98. DOI: 10.1128/CMR.00073-09. PMID: 20375358.
16. Pagano L., Caira M., Candoni A. et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006;91(8):1068–75. PMID: 16885047.
17. Клясова Г.А., Охмат В.А., Васильева В.А. и др. Инвазивные микозы у больных острыми лейкозами и у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. Результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования в России (RIFI). *Гематология и трансфузиология* 2016;61(1, Suppl. 1):19. [Klyasova G.A., Okhmat V.A., Vasilyeva V.A. et al. Invasive mycoses in patients with acute leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients. Results of prospective observational multicenter study in Russia (RIFI). *Gematologiya i transfusiologiya = Hematology and Transfusiology* 2016;61(1, Suppl. 1):19. (In Russ)].
18. Kaya Z., Gursel T., Kocak U. et al. Invasive fungal infections in pediatric leukemia patients receiving fluconazole prophylaxis. *Pediatr. Blood Cancer* 2009;52(4):470–5. DOI: 10.1002/pbc.21868. PMID: 19058205.
19. Mor M., Gilad G., Kornreich L. et al. Invasive fungal infections in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(7):1092–7. DOI: 10.1002/pbc.23005. PMID: 21319281.