

ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КРОВЕТВОРНОЙ ТКАНИ: ЭФФЕКТ ВНЕДРЕНИЯ СТАЦИОНАРНОЙ ЗАЩИТНОЙ СРЕДЫ В ОТДЕЛЕНИИ ГЕМАТОЛОГИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «9-я городская клиническая больница», г. Минск²

До настоящего времени в международной научной литературе не было опубликовано данных о влиянии инновационных модулей защитной среды на спектр и характеристики инфекций у взрослых пациентов гематологического профиля. Целью данного пилотного клинического исследования было оценить изменения этиологического спектра и нозологических характеристик инфекций у пациентов группы высокого риска на фоне химиотерапии опухолевых заболеваний кроветворной ткани в контексте внедрения технологии многоступенчатой фильтрации, применяемой в аэрокосмической отрасли.

Материал и методы. В исследование было включено 60 взрослых пациентов группы высокого риска развития инфекций на фоне химиотерапии опухолевых заболеваний кроветворной ткани. Проспективно регистрировались микробиологические и клинические исходы лечения в изолированной стационарной среде и в стандартных условиях инфекционного контроля.

Результаты. Внедрение стационарных защитных модулей внешней среды позволило снизить частоту развития пневмоний у пациентов на фоне химиотерапии, а также сменить спектр возбудителей инфекций кровотока от высокоустойчивых грамотрицательных неферментирующих бактерий госпитальной среды к комменсальным энтеробактериям кишечника.

Заключение. Внедрение инновационных стационарных защитных модулей внешней среды позволяет достичь изменения спектра и характеристик инфекций на фоне химиотерапии.

Ключевые слова: инфекции в гематологии, сепсис, фебрильная нейтропения, инфекционный контроль, стационарная защитная среда.

I. O. Stoma, I. A. Iskrov, I. Yu. Lendina, I. A. Karpov, A. L. Uss

INFECTIONS IN PATIENTS WITH TUMOR DISEASES OF HEMATOPOIETIC TISSUE: EFFECT OF INTRODUCTION OF STATIONARY PROTECTIVE ENVIRONMENT IN HEMATOLOGY DEPARTMENT

Currently there was a lack of understanding of effect of protective environment systems of spectrum and characteristics of infections in hematology. Aim of this pilot clinical study is to study the changes in infections in patients receiving chemotherapy in innovative protective environment systems based on space filtration technologies.

Material and methods. 60 adult high risk patients with hematological diseases receiving chemotherapy were included in the study. Clinical and microbiological outcomes were registered prospectively in standard and protective environments.

Results. Modules with protective environment systems had an impact on decrease of pneumonias and shifted the spectrum of bloodstream infections away from highly resistant gram-negative non-fermenting bacteria towards enteric commensal microorganisms.

Key words: *infections in hematology, sepsis, febrile neutropenia, infection control, protected environment.*

Несмотря на внедрение системы инфекционного контроля и учёта антибиотиков в стационарах, инфекции остаются одной из наиболее значимых причин заболеваемости и летальности в гематологии, онкологии, трансплантологии, и сегодня представляют собой реальную угрозу дальнейшему внедрению высокотехнологичных процедур и операций в здравоохранении [1, 2]. Современные терапевтические подходы к лечению таких высокоустойчивых грамотрицательных инфекций резко ограничены, особенно в ситуациях с выделением чрезвычайно-резистентных представителей *Enterobacteriaceae* spp., *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, в то время как ассоциация неадекватно назначенной эмпирической антибактериальной терапии с риском летального исхода была показана ранее неоднократно [3, 4]. Ряд профилактических мер используется в условиях современных стационаров, и среди них отдельным направлением является организация изолированной автономной внешней среды с высококачественной фильтрацией и ламинарным потоком воздуха.

В 2017 г. в Республиканском центре гематологии на базе учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница» в отделении гематологии № 3 были установлены инновационные стационарные защитные среды Immunair производства компании «Airspace» (Франция). Используемая в защитной среде система очистки воздуха основана на технологиях, берущих истоки из аэрокосмической отрасли. В частности, технология многоступенчатой фильтрации «HEPA-MD» создана на основе технологии, применяемой на Международной Космической Станции для очистки поступающего внутрь воздуха.

Целью данного проспективного пилотного клинического исследования было оценить изменения этиологического спектра и нозологических характеристик инфекций у пациентов группы высокого риска на фоне химиотерапии опухолевых заболеваний кроветворной ткани в контексте внедрения инновационных стационарных защитных сред.

Материалы и методы

Используемый модуль «Immunair» в сочетании с блоком очистки воздуха представляет собой автономную изолированную систему палаточного типа для обеспечения защиты иммунодепрессированных пациентов от воздействия микроорганизмов, летучих соединений и твердых частиц, содержащихся в воздушной среде. В основе многоступенчатой системы фильтрации лежит плазменный фильтр, генерирующий мощное ионизирующее излучение. В результате прохождения через все ступени фильтрации, воздух, подаваемый в модуль, соответствует классу чистоты ISO 5 (согласно международному стандарту ISO 14644-1). Такой класс чистоты требуется при проведении хирургических операций по имплантации или трансплантации органов, изоляции пациентов с иммуносупрессией, в том числе после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и химиотерапии.

В исследование было включено 60 взрослых пациентов группы высокого риска инфекционных осложнений, получающих химиотерапию по поводу опухолевых заболеваний кроветворной ткани на базе 2 блоков отделения гематологии № 3 в 2017–2018 гг., в том числе в стационарной защитной среде (46 и 14 пациентов соответственно). Группа высокого риска инфекций определялась согласно критериям Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA) [5]. Клинические и демографические показатели пациентов в зависимости от среды лечения представлены в таблице 1. Стандартные меры инфекционного контроля соблюдались вне зависимости от среды нахождения пациента. У пациентов с абсолютным числом нейтрофилов менее 100 кл/мкл согласно международным рекомендациям выполнялась пероральная антибактериальная профилактика фторхинолонами [5, 6]. При развитии у пациентов синдрома фебрильной нейтропении согласно критериям Американского общества инфекционных заболеваний, назначалась эмпирическая антибактериальная терапия (эскалационная или де-эскалационная стратегия в зависимости от тяжести и факторов риска пациента) [5]. Диагноз пневмонии требовал клиничко-рентгенологического подтверждения во всех случаях. Микробиологические исследования выполнялись согласно Приказу МЗ РБ 1301, с использованием стандартных флаконов для исследования крови на стерильность компании BioMerieux, гемокультиватора VacT/ALERT 3D, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам проводилось с помощью автоматического бактериологического анализатора Vitek 2 (BioMerieux), уровни минимальных ингибирующих концентраций оценивались согласно критериям EUCAST. Критерии профилей резистентности микроорганизмов

Таблица 1. Клинические и демографические базовые характеристики пациентов в исследовании

Характеристика	Группа стандартной среды предосторожности, абс.(%)	Группа изолированной стационарной среды, абс.(%)
Возраст, годы (медиана, интеркв. интервал)	49 (36–61)	32.5 (28–43)
Пол (женский)	18 (39.1)	6 (42.9)
Основной диагноз:		
Острый миелолейкоз	26 (56.5)	11 (78.6)
Острый лимфолейкоз	9 (19.6)	2 (14.3)
Апластическая анемия	–	1 (7.1)
Множественная миелома	5 (10.9)	–
Миелодисп. синдром	4 (8.7)	–
Хрон. миелолейкоз	1 (2.2)	–
Хрон. лимфолейкоз	1 (2.2)	–
Стадия осн. заболевания:		
Прогрессия	26 (56.5)	8 (57.1)
Ремиссия	20 (43.5)	6 (42.9)

к антибиотикам определялись согласно рекомендациям Европейского центра по предотвращению и контролю заболеваний (ECDC) [7]. Статистическая обработка данных выполнялась непараметрическими методами медицинской статистики (метод Хи-квадрат, точный тест Фишера), тип распределения данных определялся методом Шапиро-Уилка, различия считались достоверными при значении $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Этиологический спектр и нозологические характеристики инфекций у пациентов на фоне химиотерапии представлены в таблице 2. Нозологические характеристики инфекционного процесса отражены на рисунке.

Таблица 2. Характеристики инфекций у пациентов в исследовании в зависимости от среды нахождения

Характеристика инфекционного процесса	Группа стандартной среды предосторожности, абс.(%)	Группа изолированной стационарной среды, абс.(%)	p
Нозология:			
Инфекция кровотока	18 (39.1)	7 (50.0)	0.0263
Пневмония	17 (37.0)	1 (7.1)	
Инф. кожи и мягких тканей	3 (6.5)	2 (14.3)	
Инф. верхних дых. путей	–	2 (14.3)	
Фебрильная нейтропения	5 (10.9)	1 (7.1)	
Возбудитель:			
<i>Enterobacteriaceae</i> spp.*	17 (37.0)	8 (57.1)	0.2514
ГОНБ**	3 (6.5)	–	
<i>Enterococcus</i> spp.	1 (2.2)	–	
Коагулазонег. стафилококк	–	1 (7.1)	
Профиль резистентности:			
Non-MDR	8 (17.4)	2 (14.3)	0.2821
MDR	4 (8.7)	4 (28.6)	
XDR	11 (24.0)	3 (21.4)	

* Включали *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp.

** Включали *A. baumannii*, *P. aeruginosa*.

Полученные результаты позволяют говорить об эффективности использования изолированных стационарных систем для профилактики развития высокоустойчивых инфекций госпитальной среды, в частности пневмоний, инфекций вызванных грамотрицательными неферменти-

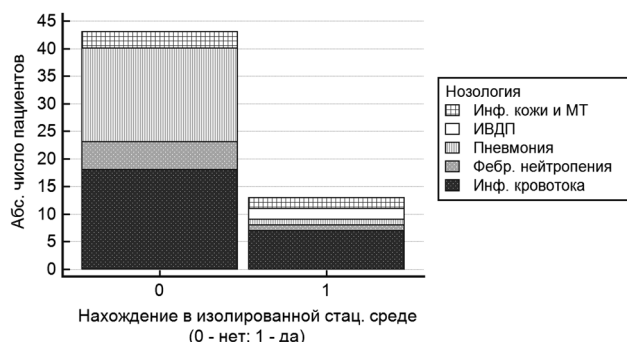


Рисунок. Нозологические характеристики инфекционного процесса на фоне химиотерапии в зависимости от среды нахождения

рующими бактериями (ГОНБ – *A. baumannii*, *P. aeruginosa*). Однако, так как состояние химиотерапевтически-ассоциированного мукозита формирует так называемой «окно» между микробиотой кишечника и кровью пациента, данные системы не могут защитить от энтерогенных инфекций кровотока вызванных представителями семейства *Enterobacteriaceae* spp. (*E. coli*, *K. pneumoniae*). Более того, полученные результаты соотносятся с последними данными о селективном прессинге в пользу энтеробактерий в кишечнике у пациентов на фоне антибактериальной и противоопухолевой терапии [8, 9]. Подтверждённая нами смена нозологий инфекций в результате внедрения изолированных палаток внешней среды соотносится с данными о снижении воздушно-капельных инфекций в когорте пациентов детского возраста [10].

Важно отметить, что выполненное исследование проводилось на базе одного учреждения, таким образом протоколы антимикробной терапии и профилактики, а также изначальные эпидемиологические характеристики внешней среды стационара были практически одинаковы в группах сравнения, что позволяет с уверенностью утверждать, что выявленные изменения в спектре и характеристиках инфекций связаны с внедрением стационарной внешней среды в гематологии. Стоит подчеркнуть, что выводы исследования базируются в основном на когорте пациентов с острым миелолейкозом, однако данная клиническая модель глубокой химиотерапевтически-ассоциированной нейтропении и мукозита наиболее чётко отражает патогенез инфекций у других гематологических пациентов с медикаментозной иммуносупрессией. Опубликованные исследования в области микробиома человека продемонстрировали то, что разнообразный, высокодифференцированный состав кишечной микробиоты имеет защитный эффект против ряда инфекций, включая способность предотвращать колонизацию кишечника высокоустойчивыми патогенами, а также возбудителями кишечных инфекций [8, 11, 12], что может в будущем послужить основой для разработки новых лекарственных средств. В заключение стоит отметить, что внедрение в гематологическую практику инновационных стационарных защитных сред позволяет сместить спектр инфекций у пациентов от наиболее опасных микроорганизмов госпитальной среды к комменсальным микроорганизмам кишечника, что при наличии адекватной системы назначения антибиотиков является гораздо менее угрожающим явлением.

Литература

1. Albiger, B. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015 / B. Albiger [et al.] // Eurosurveillance. – 2015. – Vol. 20, № 45.
2. Kazmierczak, K. M. Multiyear, Multinational Survey of the Incidence and Global Distribution of Metallo-β-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa / K. M. Kazmierczak [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2016. – Vol. 60, № 2. – P. 1067–1078.
3. Falcone, M. Predictors of outcome in ICU patients with septic shock caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae / M. Falcone [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2016. – Vol. 22, № 5. – P. 444–450.
4. Tumbarello, M. Infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae: differences in therapy and mortality in a multi-

centre study / M. Tumbarello [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2015. – Vol. 70, № 7. – P. 2133–2143.

5. Freifeld, A. G. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America / A. G. Freifeld [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 52, № 4. – P. E56–e93.

6. Tomblyn, M. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective / M. Tomblyn [et al.] // Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2009. – Vol. 15, № 10. – P. 1143–1238.

7. Magiorakos, A.-P. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance: International standard definitions for acquired resistance / A.-P. Magiorakos [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2012. – Vol. 18, № 3. – P. 268–281.

8. Buffie, C. G., Pamer E. G. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens / C. G. Buffie, E. G. Pamer // Nature Reviews Immunology. – 2013. – Vol. 13, № 11. – P. 790–801.

Оригинальные научные публикации

9. Taur, Y. Intestinal Domination and the Risk of Bacteremia in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation / Y. Taur [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2012. – Vol. 55, № 7. – P. 905–914.

10. Libbrecht, C. Impact of a change in protected environment on the occurrence of severe bacterial and fungal infections in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation / C. Libbrecht [et al.] // European Journal of Haematology. – 2016. – Vol. 97, № 1. – P. 70–77.

11. Taur, Y. et al. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / Y. Taur [et al.] // Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2012. – Vol. 55, № 7. – P. 905–914.

12. Becattini, S. Taur Y., Pamer E. G. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease / S. Becattini, Y. Taur, E. G. Pamer // Trends in Molecular Medicine. – 2016. – Vol. 22, № 6. – P. 458–478.

Поступила 11.05.2018 г.