



Герасимович О.В.¹✉, Искров И.А.², Лендина И.Ю.¹, Усс А.Л.¹

¹ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Факторы риска развития инфекционных осложнений в период постцитостатической цитопении у пациентов с острым лейкозом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: О.В. Герасимович – концепция, дизайн и написание статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов; И.А. Искров – концепция, дизайн и написание статьи, предоставление материалов исследования, окончательное одобрение рукописи; И.Ю. Лендина – предоставление материалов исследования, участие в написании статьи; А.Л. Усс – предоставление материалов исследования, окончательное одобрение рукописи.

Подана: 05.05.2022

Принята: 10.06.2022

Контакты: gerasimovichov@gmail.com

Резюме

У пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получающих химиотерапию (ХТ), отмечается высокая частота развития инфекций, на профиль которых влияют различные факторы, в том числе нейтропения. Начальные стадии заболевания (скрининг и индукционная терапия) часто сопровождаются развитием инфекционных осложнений у взрослых пациентов с острым лейкозом. Целью исследования было определение влияния клинико-лабораторных показателей на риск развития инфекционных осложнений в период постцитостатической цитопении у взрослых пациентов с впервые выявленными острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) и острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ).

Материалы и методы. В проспективное исследование (2021–2022 гг.) включено 49 взрослых пациентов с диагнозом «острый лейкоз», прошедших индукционный этап терапии. Для сравнения качественных признаков использовали парный критерий Стьюдента и критерий согласия Пирсона (хи-квадрат). Для сравнения количественных признаков использовали U-критерий Манна – Уитни. Изучение влияния клинико-лабораторных показателей на этапе атаки заболевания на развитие инфекционного осложнения в период цитопении осуществляли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при вероятности безошибочного прогноза в 95% ($p \leq 0,05$).

Результаты. Среди всех субъектов исследования у 30 пациентов наблюдались инфекционные эпизоды в период цитопении. По результатам исследования наличие у пациентов с впервые выявленным ОМЛ и ОЛЛ на этапе скрининга таких факторов, как температурная реакция ($U=178,0$; $p=0,0289$), инфекционный процесс ($U=164,5$; $p=0,0138$), а также результаты микробиологического исследования материала из зева ($U=176,5$; $p=0,0267$) или ануса ($U=167,0$; $p=0,0159$) с наличием этиологически значимой микрофлоры (*Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella*



pneumoniae spp., Candida spp.) являются статистически значимыми предикторами развития инфекционных осложнений в период постцитостатической цитопении. Эти результаты подтверждаются количественной оценкой статистического анализа связи между явлениями по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. При этом статистически значимого влияния скрининговых показателей периферической крови и костного мозга пациентов на развитие инфекционных эпизодов в цитопении не выявлено ($p > 0,05$).

Выводы. Наличие у пациентов с впервые выявленными ОМЛ и ОЛЛ в период атаки заболевания таких факторов, как инфекционный процесс, температурная реакция, а также результат микробиологического исследования материала с задней стенки глотки или ануса с наличием этиологически значимой микрофлоры, является предиктором развития инфекционных процессов в период постцитостатической цитопении и в результате формирует группу пациентов с высоким риском развития инфекционных осложнений.

Ключевые слова: острый лейкоз, инфекционные осложнения, постцитостатическая цитопения, факторы риска развития инфекционных осложнений

Gerasimovich O.✉, Iskrov I., Lendina I., Uss A.

¹ Minsk Scientific Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Risk Factors for the Development of Infectious Complications During Post-Cytostatic Cytopenia in Patients with Acute Leukemia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Gerasimovich O. – concept, design and article writing, data collection, analysis and interpretation of results; Iskrov I. – concept, design and article writing, provision of materials, final approval of the article; Lendina I. – provision of materials, participating in article writing; Uss A. – provision of materials, final approval of the article.

Submitted: 05.05.2022

Accepted: 10.06.2022

Contacts: gerasimovichov@gmail.com

Abstract

Patients with hematological malignancies undergoing chemotherapy (CT) have high incidence of infections which profile is affected by various factors including neutropenia. The initial stages of the disease (screening and induction therapy) are very often accompanied by the development of infections complications in adult patients with acute leukemia. The aim of our study was to determine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemias (AML) and acute lymphoblastic leukemias (ALL) of the possible influence of clinical and laboratory parameters at the screening stage on the development of infectious complications during post-cytostatic cytopenia.

Materials and methods. The prospective study (2021–2022) included 49 adult patients diagnosed with acute leukemia who received the induction stage of therapy. The paired

Student's t-test and Pearson's goodness-of-fit test (chi-square) were used to compare qualitative traits. The Mann – Whitney U-test was used to compare quantitative traits. The study of the relationship between the influence of clinical and laboratory parameters at the stage of the attack of the disease on the development of an infectious complication during the period of cytopenia was studied using the Spearman rank correlation coefficient. Differences were considered statistically significant if the probability of an error-free prediction was 95% ($p \leq 0.05$).

Results. Among total study subjects, 30 patients experienced infectious episodes during cytopenia. According to the results of the study, the presence in patients with a newly diagnosed AML and ALL at the screening stage of such phenomena as a temperature reaction ($U=178.0$; $p=0.0289$), the presence of an infectious process during the attack of the disease ($U=164.5$; $p=0.0138$), the results of microbiological studies of the material from the posterior pharyngeal wall ($U=176.5$; $p=0.0267$) or anus ($U=167.0$; $p=0.0159$) with the presence of etiologically significant microflora (*Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* spp., *Candida* spp.) are statistically significant predictors of the development of infectious complications during post-cytostatic cytopenia. These results are confirmed by a quantitative assessment of the statistical analysis of the relationship between the phenomena by the Spearman's rank correlation coefficient. At the same time, there was no statistically significant effect of the input parameters of peripheral blood and bone marrow of patients ($p > 0.05$).

Conclusion. The presence in patients with newly diagnosed AML and ALL during the period of the disease attack of such factors as an infectious process, temperature reaction, the result of a microbiological study of material from the posterior pharyngeal wall or anus with an etiologically significant microflora can be predictors of the development of infectious processes in the period of post cytostatic cytopenia, and how as a result, they form a high-risk group of patients for the development of infectious complications.

Keywords: acute leukemia, infectious complications, post cytostatic cytopenia, risk factors for the development of infectious complications

■ ВВЕДЕНИЕ

Совершенствование химиотерапевтических протоколов и алгоритмов сопроводительного лечения позволило повысить выживаемость пациентов с опухолями системы крови. Несмотря на эти достижения, большинство цитостатических препаратов, широко используемых в настоящее время для лечения пациентов с гемобластозами, помимо оказания противоопухолевого эффекта также вызывают миелосупрессию и развитие гранулоцитопении.

Нейтропения – один из основных факторов, ассоциированных с инфекционными осложнениями у взрослых пациентов с опухолями системы крови. Характер инфекционных осложнений может различаться в зависимости от продолжительности нейтропении. Нейтрофилы являются основными эффекторными клетками неспецифического иммунитета и играют одну из ключевых ролей в обеспечении иммунного ответа в отношении возбудителей инфекции. В связи с этим развитие глубокой и продолжительной гранулоцитопении вследствие цитотоксического воздействия противоопухолевых препаратов закономерно приводит к увеличению



частоты инфекционных осложнений у пациентов с гемобластозами. Вероятность развития инфекционных осложнений в зависимости от наличия и длительности нейтропении была впервые представлена в 1966 г. в основополагающей работе G.P. Bodey и соавт. [1].

Инфекционный процесс у иммунокомпрометированных пациентов имеет ряд особенностей, к которым относятся скудная клиническая картина, стремительное развитие и высокая летальность, особенно при неадекватной антибактериальной и противогрибковой терапии [3]. В связи с этим основным принципом терапии инфекционных осложнений у пациентов с фебрильной нейтропенией является эмпирический подход к назначению антибактериальных препаратов, когда их применяют при первых признаках инфекции, при лихорадке, до идентификации возбудителей инфекции [4]. Однако эмпирический подход к назначению антибактериальных препаратов у пациентов с гемобластозами является относительным, поскольку выбор антимикробных препаратов определяется ретроспективным анализом ряда показателей, включающих частоту и характер инфекционных осложнений [5].

В то же время отсутствуют данные по анализу независимого влияния клинико-лабораторных показателей пациентов на этапе атаки заболевания на развитие инфекционных осложнений в процессе лечения опухолей системы кроветворения. Поэтому представляется актуальным проведение клинического мониторинга развития инфекционных осложнений у пациентов с гемобластозами на этапах цитостатической терапии и определение влияния скрининговых показателей пациентов на возникновение инфекционных осложнений после проведения цитостатической терапии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение у пациентов с впервые выявленными острыми миелоидными лейкозами и острыми лимфобластными лейкозами клинико-лабораторных показателей на этапе скрининга, которые являлись предикторами развития инфекционных осложнений в период постцитостатической цитопении.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнялось на базе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» в период с марта 2021 г. по март 2022 г. В проспективную выборку были включены 49 взрослых пациентов с впервые выявленным диагнозом «острый лейкоз», прошедших индукционный этап терапии: 12 пациентов с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ), получавших курс индукционной химиотерапии по схеме «7 + 3», 2 пациента со смешанным клеточным вариантом с миелоидным преобладанием и 6 пациентов с ОМЛ с изменениями, ассоциированными с миелодисплазией, получивших индукционный курс полихимиотерапии по схеме «FLAG-Ida», 6 пациентов с острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) на программной терапии согласно протоколу Hyper-CVAD/HMA (курс Hyper-CVAD-1) и 2 пациента с ОЛЛ на программной терапии по протоколу CALGB. Пациентов наблюдали в течение 1 месяца (проведение индукционного этапа терапии).

Диагноз инфекционного осложнения выставлялся с помощью стандартных микробиологических методов с использованием клинико-рентгенологических данных, автоматического бактериологического анализатора VITEK 2 (Biomerieux, Франция) и результатов посева и микроскопии мокроты, посева крови на стерильность.

При температуре от 38 °С и выше перед назначением антибиотиков у пациентов брали кровь из вены и из центрального венозного катетера в 2 флакона для гемокультур (Biomerieux, Франция), при сохранении температуры выше 38 °С исследование повторяли через 5–7 дней. Рентгенологическое исследование или спиральную компьютерную томографию легких выполняли при наличии клинических признаков пневмонии или сохранении температуры выше 38 °С в течение 3–4 суток.

Флаконы инкубировали в автоматическом анализаторе для гемокультур VITEK 2 (Biomerieux, Франция). 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.

Группа сравнения (инфекционные эпизоды во время цитопении) и контрольная группа были сопоставимы по демографическим показателям и статистически значимо не различались ($p>0,05$).

За первичный результат анализа было принято статистически значимое различие в изменениях от исходного уровня исследуемых параметров в группах.

Для сравнения качественных признаков использовали парный критерий Стьюдента и критерий согласия Пирсона (хи-квадрат). Для сравнения количественных признаков использовали U-критерий Манна – Уитни. Изучение влияния факторов скрининга на развитие инфекционного осложнения в период цитопении осуществляли с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми, если вероятность безошибочного прогноза составляла 95% ($p\leq0,05$).

Распределение пациентов по возрасту, полу, нозологии, инфекционным осложнениям, клиническим характеристикам, а также статистическая значимость влияния данных факторов на развитие инфекционных эпизодов в цитопении представлены в таблице.

Клинико-лабораторные показатели пациентов с острым лейкозом в зависимости от наличия инфекционных осложнений в период постцитостатической цитопении
Clinical and laboratory parameters of patients with acute leukemia depending on the presence of infectious complications during postcytostatic cytopenia

Параметр	Инфекционный процесс в цитопении	Без инфекционного процесса в цитопении	Статистическая значимость различий
Пол, абс. (%)	22 (45)	9 (18,4)	$\chi^2=21,97$; $p=0,69$
Возраст, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	38 [34–50]	40 [29–44]	$U=257,5$; $p=0,58$
Диагноз, абс. (%): ОМЛ ОЛЛ смешанно-клеточный вариант ОЛ ОМЛ с изменениями, ассоциированными с миелодисплазией	20 (66,7) 5 (16,7) 1 (3,3) 4 (13,3)	13 (68,4) 3 (15,8) 1 (5,3) 2 (10,5)	$\chi^2=0,191$; $p=0,979$
Инфекционный процесс на этапе скрининга, абс. (%): да нет	19 (63,3) 11 (36,7)	4 (21,1) 15 (78,9)	$U=164,5$; $p=0,0138$



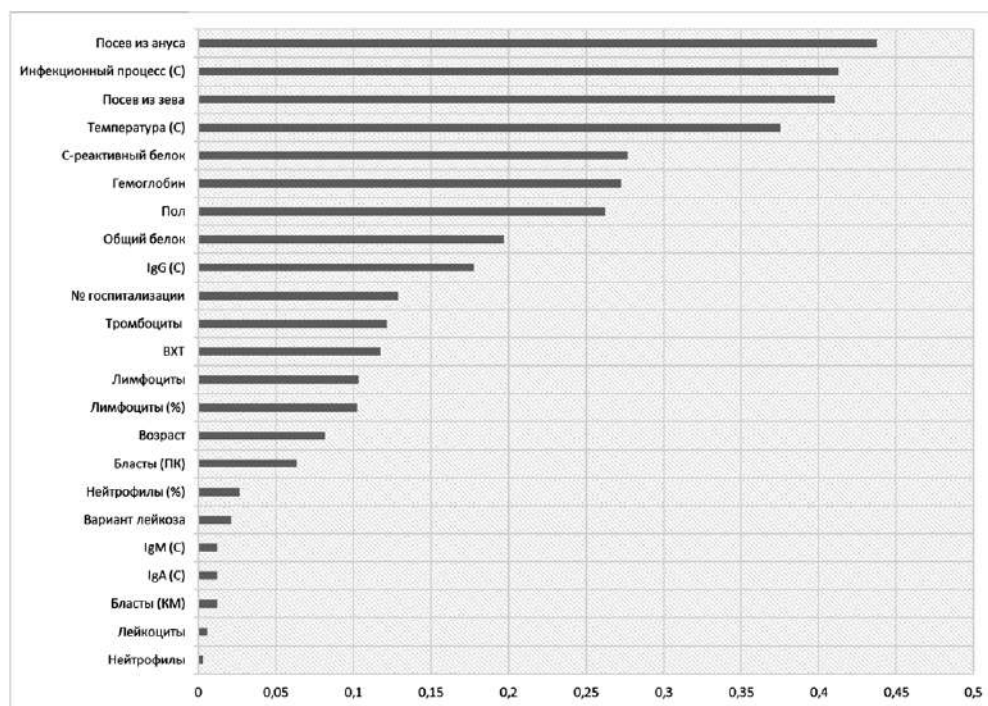
Окончание таблицы

Параметр	Инфекцион- ный процесс в цитопении	Без инфекцион- ного процесса в цитопении	Статисти- ческая значимость различий
Госпитализация, абс. (%): первичная повторная	15 (50) 15 (50)	12 (63,2) 7 (36,8)	U=247,5; p=0,448
Температурная реакция на этапе скрининга, абс. (%): да нет	16 (53,3) 14 (46,7)	3 (15,8) 16 (84,2)	U=178,0; p=0,0289
Микробиологическое исследование материала из зева, абс. (%): этиологически значимая микрофлора этиологически значимая микрофлора не выделена	13 (43,3) 17 (56,7)	1 (5,3) 18 (94,7)	U=176,5; p=0,0267
Микробиологическое исследование материала из ануса, абс. (%): этиологически значимая микрофлора этиологически значимая микрофлора не выделена	14 (46,7) 16 (53,3)	1 (5,3) 18 (94,7)	U=167,0; p=0,0159
С-реактивный белок, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	40,65 [6,6–87,0]	12,8 [1,8–37,9]	t=1,196; p=0,238
Лейкоциты, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	23,7 [6,1–59,8]	19,8 [8,0–63,4]	t=0,52; p=0,605
Бластные клетки в периферической крови (%), Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	52,0 [26,0–77,0]	45,0 [15,0–76,0]	t=0,553; p=0,583
Нейтрофилы, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	1,44 [0,38–3,39]	1,52 [0,93–3,69]	t=0,785; p=0,436
Нейтрофилы (%), Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	8,5 [4,0–15,0]	7,0 [3,0–15,0]	t=0,129; p=0,898
Лимфоциты, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	2,57 [1,53–6,18]	3,2 [1,9–5,6]	t=0,54; p=0,591
Лимфоциты (%), Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	14,5 [9,0–27,0]	18,0 [13,0–33,0]	t=0,516; p=0,608
Гемоглобин, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	93 [82–108]	103 [95–120]	t=1,373; p=0,176
Тромбоциты, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	50,5 [27–94]	66 [26–136]	t=1,404; p=0,167
Бластные клетки в костном мозге (%), Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	70,25 [46,7–79,3]	63 [50–79]	t=0,057; p=0,954
Общий белок, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	69,35 [62,6–77,0]	73,7 [68,7–78,6]	t=1,509; p=0,138
IgG на этапе скрининга, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	9,99 [8,43–12,7]	11,56 [10,23– 14,04]	t=0,785; p=0,436
IgM на этапе скрининга, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	1,11 [0,88–1,77]	1,29 [0,72–1,71]	t=0,379; p=0,706
IgA на этапе скрининга, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	2,47 [1,65–2,99]	2,46 [1,8–3,14]	t=0,032; p=0,974
Химиотерапия, абс. (%): высокие дозы стандартные дозы	17 (56,7) 13 (43,3)	13 (68,4) 6 (31,6)	U=251,5; p=0,498

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди общего числа исследованных у 23 пациентов имели место инфекционные осложнения на этапе верификации диагноза, у 30 пациентов инфекционные эпизоды возникли в период цитопении. По результатам исследования наличие у пациентов с впервые выявленным ОМЛ и ОЛЛ на этапе скрининга таких явлений, как температурная реакция ($U=178,0$; $p=0,0289$), наличие инфекционного процесса на этапе атаки заболевания ($U=164,5$; $p=0,0138$), а также результаты микробиологического исследования материала с задней стенки глотки ($U=176,5$; $p=0,0267$) или ануса ($U=167,0$; $p=0,0159$) с наличием этиологически значимой микрофлоры (*Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* spp., *Candida* spp.) являются статистически значимыми предикторами развития инфекционных осложнений в период постцитостатической цитопении.

Эти результаты подтверждаются количественной оценкой статистического анализа связи между явлениями по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена (см. рисунок).



Результаты рангового корреляционного анализа Спирмена предикторов развития инфекционных осложнений в период постцитостатической цитопении у пациентов с острым лейкозом
Results of Spearman's rank correlation analysis of predictors of the development of infectious complications during postcytostatic cytopenia in patients with acute leukemia



В то же время статистически значимого влияния скрининговых показателей периферической крови и костного мозга пациентов на развитие инфекционных эпизодов после проведения цитостатической терапии не выявлено ($p>0,05$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Выполненное исследование было направлено на определение у взрослых пациентов с впервые выявленными ОМЛ и ОЛЛ факторов риска развития инфекционных осложнений в период постцитостатической цитопении. Полученные данные статистического анализа связи между явлениями по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена показывают, что наличие выявленных факторов (инфекционный процесс, температурная реакция, контаминация слизистых этиологически значимой микрофлорой) на этапе атаки заболевания статистически значимо влияет на развитие инфекционных эпизодов в период миелосупрессии у пациентов с ОЛ после проведения курса ПХТ.

Определение выявленных нами предикторов развития инфекционных осложнений позволяет сформировать группу пациентов с острыми лейкозами с высоким риском развития инфекционных осложнений в периоде постцитостатической цитопении. Это может послужить критерием для превентивного ведения выделенной группы, что снизит объем развития инфекционных осложнений в цитопеническом периоде на фоне проводимой антибактериальной и противогрибковой терапии и тем самым увеличит общую и кумулятивную безрецидивную выживаемость пациентов этой категории.

■ ВЫВОДЫ

Цитостатическая терапия онкогематологических заболеваний сопряжена с высоким риском развития инфекционных осложнений, частота которых составляет 80% и более, особенно на первых этапах лечения. Частота возникновения и структура инфекционных осложнений неодинаковы при разных заболеваниях системы крови, в разных возрастных группах, зависят от соматического статуса пациента на момент диагностики опухоли, интенсивности цитостатического воздействия и фазы заболевания, а также имеют ряд особенностей, таких как недостаточность клинической картины, стремительное развитие и высокая летальность [6, 7].

Основными факторами, определяющими вероятность возникновения инфекций, являются глубина и длительность нейтропении после цитостатического воздействия. В то же время существенное значение имеют повреждение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, наличие у пациента центрального венозного катетера, а также спектр и дозы используемых цитостатических препаратов.

Наличие у пациентов с впервые выявленными ОМЛ и ОЛЛ в период атаки заболевания таких факторов, как инфекционный процесс ($U=164,5$; $p=0,0138$), температурная реакция ($U=178,0$; $p=0,0289$), результат микробиологического исследования материала из зева ($U=176,5$; $p=0,0267$) или ануса ($U=167,0$; $p=0,0159$) с этиологически значимой микрофлорой, является статистически значимым фактором риска развития инфекционных процессов в период постцитостатической цитопении.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bodey G.P. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Annual International Medicine*. 1966;64(2):328–40.
2. Klyasova G.A. Algorithms of diagnosing and protocols of treatment of blood system diseases. *Praktika*. 2018;148;11(2):1067–114. (in Russian)
3. Portugal R.D. Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients based on the area over the neutrophil curve. *Clinical Oncology*. 2009;27(4):3849–54.
4. Savchenko V.G. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia in adults. *Hematology and Transfusiology*. 2014;59(2):2–29.
5. Klyasova G.A. Antimicrobial therapy. Algorithms of diagnosing and protocols of treatment of blood system diseases. *Praktika*. 2018;2038;2(4):1067–114.
6. Dohner H. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;817;129(2):424–447.
7. Elias S. Immune evasion by oncogenic proteins of acute myeloid leukemia. *Blood*. 2014;1890;123(3):1535–43.