

ОСОБЕННОСТИ КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ

А.К. Юркин, А.В. Новицкий, В.В. Тыренко, А.В. Шеголев, Горностаев Д.А.
*ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург, Тел.: (812) 292-33-37*

РЕЗЮМЕ

Катетеризация центральных вен (КЦВ) является стандартным методом для обеспечения сосудистого доступа в гематологической практике. Однако постановка ЦВК является основным источником нозокомиальных инфекций крови у больных с злокачественными лимфомами. Нами проанализированы 157 случаев постановки катетеров у больных с злокачественными лимфомами.

Проанализирована частота катетер-ассоциированных инфекций у больных со злокачественными лимфомами. Выявлены основные типы микроорганизмов, ответственных за возникновение катетер ассоциированной инфекции крови (КАИК). Предложены методы профилактики и лечения этих осложнений у больных со злокачественными лимфомами.

Ключевые слова: катетеризация, инфекции крови, гемобластозы, злокачественные лимфомы, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы.

CATHETER ASSOCIATED INFECTION IN MALIGNANT LYMPHOMAS PATIENTS

A.K. Yurkin, A.V. Novitskiy, V.V. Tyrenko, A.V. Schegolev, D.A. Gornostayev
Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov, Saint-Petersburg

SUMMARY

Central venus catheterization is standard and effective transfusion providing method in hematological practice. But using central catheterization techniques lead to arising frequency of nosocomial blood infections in hematological patients especially with critical neutropenia. In this study a 57 cases of central veins cathetering were analyzed in malignant lymphomas patients. The frequency of catheter associated blood infections in this patients was studed and the most

typical germ distribution among studied patients was discovered. The new approaches to blood infections prophylaxis and treatment were suggested.

Key words: catheterization, blood infection, hemoblastoses, malignant lymphomas, Hodgkin lymphomas, non-Hodgkin lymphomas.

Введение. В настоящее время катетеризация центральных вен (КЦВ) является стандартным и часто единственным методом не имеющим альтернативы для обеспечения сосудистого доступа в гематологической практике.

Многие больные с патологией системы крови нуждаются в проведении интенсивной высокодозной полихимиотерапии, парентерального питания, массивной инфузионной длительной терапии антибиотиками, мониторинговании лабораторных показателей крови. Кроме того, центральные венозные катетеры (ЦВК) обеспечивают измерение гемодинамических показателей, которые не могут быть осуществлены при использовании неинвазивной техники.

У гематологических больных, особенно при злокачественных лимфомах в частности, применение ЦВК требуется более в частом процентах случаев (78%), по сравнению с пациентами хирургического (10%) и терапевтического (3%) профилей. В то же время, постановка ЦВК является основным источником нозокомиальных инфекций крови у данных пациентов. Это ведет к значительному увеличению числа случаев катетер-ассоциированных инфекций крови (КАИК), составляющих более 60% госпитальных бактериемий и 11–37% всех нозокомиальных инфекций [1,2,3]. У 15% пациентов со злокачественными лимфомами после постановки центрального венозного катетера развиваются механические, инфекционные или тромботические осложнения, часто требующие его удаления [4]. Риск возникновения КАИК частично определяется типом используемого биоматериала и поверхностью катетера, его локализации, пути инфицирования, сроков катетеризации, тяжести состояния больного. Связь сепсиса с инфицированным катетером составляет от 20–29 до 55% [1,2,3].

Статистических данных о летальности при КАИК у больных со злокачественными лимфомами в России нет, а в странах Европы и США она составляет 10–25% [5,6]. Она зависит от вида возбудителя, достигая максимальных показателей (50%) при синегнойной инфекции, 38% при кандидозной этиологии КАИК и 2–10% при выделении гемокультур коагулазонегативных стафилококков (КНС)[7,8]. Частота нозокомиальной бактериемии у

гематологических пациентов варьирует от 0 до 20.8%, что зависит от типа ЦВК, категории больных и используемых определений инфекционных осложнений[39].

Риск инфекции чрезвычайно высок у пациентов с нейтропенией, больных получающих высокодозную полихимиотерапию, а также у пациентов с ЦВК-ассоциированным тромбозом и тромбозом болей.

Стафилококки являются ведущими возбудителями КАИК (суммарно их удельный вес среди гемокультур превышает 70%), из них преобладают КНС с преобладанием *Staphylococcus epidermidis*. Второе место занимает *Staphylococcus aureus*, затем следуют представители семейства Enterobacteriaceae (*Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Serratia marcescens*); реже выделяются энтерококки, грибы рода *Candida* и *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* (у больных гематологического и онкологического профиля) [9,10], *Brevibacterium casei* (при иммунодефицитах)[11]. При непродолжительно стоящем катетере (менее 8 дней) наиболее частой причиной колонизации (70–90% случаев) является миграция микроорганизмов с кожных покровов через отверстие постановки катетера по наружной его поверхности (экстравенозно). В этом случае КНС, *S.aureus*, *Bacillus* spp. и *Corinebacterium* spp. имеют преимущество перед другими микроорганизмами[12]. Инфицированию изнутри (интравенозно) способствует попадание микробов в просвет катетера из-за нарушения асептики при уходе за ним (в 10–50% случаев) [7, 38]. Реже (3–10%) происходит гематогенное обсеменение из отдаленного очага инфекции [1,13]. Этот путь наиболее характерен при кандидемии у онкологических больных, получавших химиотерапию[8,16]. Колонизация катетеров также возможна вследствие контаминации инфузионных растворов (<3%), в этом случае наиболее часто выделяются представители семейства Enterobacteriaceae [39,13]. При более длительной катетеризации (более 8 дней) чаще происходит интравенозное инфицирование, реже – микрофлорой кожи [14,15,18]. Причиной КАИК может явиться нарушение асептики при постановке катетера и его колонизация с кожи рук медицинского персонала госпитальными штаммами *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*[13,22].

Верификация катетер-ассоциированных инфекций крови

Колонизация катетера - рост микроорганизмов при количественном или полуколичественном методе исследования сегмента катетера.

Наружная инфекция - воспаление кожи в месте входа катетера в кожу:

- выявление патогенного микроорганизма при исследовании экссудата.

- эритема или болезненность на расстоянии до 2 см от места входа катетера в кожу. А также возможно сочетание с другими симптомами инфекции (лихорадка или гнойное отделяемое из пункционного хода).

Тоннельная инфекция – инфекция мягких тканей вдоль подкожного тракта имплантированного катетера на протяжении не менее чем 2 см от места входа ЦВК в кожу.

Катетер-ассоциированная инфекция крови – наиболее актуальная клиническая манифестация инфекционных осложнений. Диагноз требует выделения одного и того же патогена с поверхности катетера и из гемокультуры.

Септический тромбофлебит – характеризуется сочетанием бактериемии и гнойного флебита; является одним из наиболее серьезных типов инфекционных осложнений, ассоциированных с использованием ЦВК.

Методы диагностики

Колонизация ЦВК и периферических катетеров может сопровождаться лихорадкой с ознобом или локальными проявлениями (гиперемия, болезненность, отек, нагноение, флеботромбоз), либо протекать бессимптомно (у 50–60% больных с КАИК могут отсутствовать признаки локального воспаления)[6]. Ввиду ненадежности клинических симптомов в связи с их малой специфичностью и чувствительностью целесообразно использовать микробиологические методы диагностики КАИК.

При удаленном катетере на практике чаще используют полуколичественный метод для определения возбудителя КАИК [23]:

Дистальный фрагмент (длиной 5–7 см) извлеченного катетера 4-кратно прокатывают по поверхности 5% кровяного агара. Чашки помещают в СО2-инкубатор на 48–72 ч. После завершения инкубации производят подсчет выросших колоний микроорганизмов. Если количество колоний более 15 КОЕ и выделена из крови гемокультура, катетер является источником инфекции кровотока; отсутствие роста гемокультуры свидетельствует об инфицировании катетера и не исключает транзиторную бактериемию. Число колоний более 15 КОЕ при положительной гемокультуре свидетельствует о микробном обсеменении катетера гематогенным путем, а в отсутствие гемокультуры – о колонизации катетера. Данный метод обладает высокой чувствительностью (92%) и специфичностью (83%)[24], но позволяет оценить колонизацию только наружной поверхности катетера.

Предложенный гораздо позднее количественный метод позволяет оценить колонизацию наружной и внутренней поверхности катетера вне зависимости от характера биопленки, а его чувствительность составляет 97,5%, специфичность – 88%[15].

Обсемененность более 103 КОЕ/мл свидетельствует о наличии КАИК.

Диагноз КАИК может быть установлен и без удаления катетера с помощью количественного и не количественного методов парных гемокультур из ЦВК и периферической вены [13]. Если при использовании количественного метода из обоих образцов выделяется один и тот же микроорганизм, а количественное соотношение изолятов из катетера и вены 5 и более, то катетер является источником инфекции[25]. Несмотря на высокую чувствительность (94%) и абсолютную специфичность (100%), метод редко используется в практике из-за сложности выполнения[39].

При невозможности получения крови из периферического катетера Американское общество по инфекционным болезням рекомендует количественный метод непарных гемокультур из ЦВК. Диагностически значимым является выделение 100 КОЕ/мл и более при посеве крови из ЦВК, а специфичность и чувствительность метода составляют 85 и 75% соответственно [24,26].

Профилактика КАИК в гематологии у гематологических больных (злокачественными лимфомами) имеет несколько составляющих:

1. Во-первых это подготовка среднего медицинского персонала.
2. Участие пациентов в образовательных программах, их систематический тренинг врачами-специалистами.
3. Строгое соблюдение асептической техники при выполнении катетеризации.
4. Уменьшение количества манипуляций с катетером.
5. Доказано, что использование «гепаринового замка» (РКЗ-растворов для закрывания катетера), в чистом виде после окончания инфузий, предотвращает тромбообразование, но есть доказательства что стафилококки способны жить и размножаться в катетерах закрытых с помощью гепарина [41].

Более того, профилактическое использование «замков» с антибиотиками (комбинации ванкомицина / цiproфлоксацина / гепарина) в различных сочетаниях и по отдельности также не рекомендуется (опасность развития ванкомицин-резистентных энтерококков).

6. Использование импрегнированных антисептическими (хлоргексидин / сульфадiazин серебра) и антимикробными (рифампицин и моноциклин) агентами ЦВК в

гематологии также не нашло применения, т.к. они эффективны лишь в течение 2 недель.
[39]

7.Поскольку ЦВК-ассоциированный тромбоз и инфекции взаимосвязаны показано, что использования использования нового препарата таурилин-цитрата (РКЗ) может значительно снижать частоту инфекционных осложнений.[40,41]

Лечение катетер-ассоциированных инфекций крови у гематологических больных (злокачественными лимфомами)

Антимикробная терапия является краеугольным камнем лечения КАИК. При этом важно решить вопрос о возможности дальнейшего применения колонизированного катетера. Наличие одной или нескольких из далее перечисленных причин является показанием для его удаления:

-Бактериemia/сепсис продолжительностью более 48–72 ч.

-Наличие локальных признаков воспаления (при инфекции места введения катетера либо наличии "карманной", или туннельной инфекции).

-Наличие метастатических осложнений (инфекционный эндокардит, легочная эмболия или периферическая эмболия артериального катетера).

-Обсемененность ЦВК выше допустимых титров согласно результатам микробиологической диагностики образцов крови.

-Сохраняющиеся признаки инфекции на фоне проводимой антимикробной терапии более 48ч.[27,28,29]. Выделение этиологического агента представляется решающим, поскольку стратегия лечения инфекционные осложнения всецело зависит от вида патогенного микроорганизма.

Все пациенты с инфекционными осложнениями должны быть разделены на 2 основные группы: 1. С осложненными инфекциями - (септический тромбоз, эндокардит, остеомиелит, опасность метастатического распространения инфекция). 2. Больные без таких осложнений.[39]

При неосложненных инфекциях проводится 10-14-дневный курс антибактериальная терапии. Рецидив лихорадки или бактериемии, несмотря на удаление катетера, обуславливает высокую вероятность персистирующих фокусов инфекции. ЦВК должен быть немедленно удален при тяжелых или осложненных инфекциях, таких как септический шок, персистирующая лихорадка или бактериemia, обусловленная микроорганизмами *S. aureus*, Gram-negative bacilli, *Candida spp.* В случаях ЦВК-ассоциированной кандидемии у больных с нормальным содержанием нейтрофилов катетер должен быть удален незамедлительно. Удаление ЦВК у больных с нейтропенией

не всегда оправдано, т.к. в данной популяции ЖКТ является основным источником кандидемии. Длительность терапии при кандидемии - не менее 14-16 дней после последней позитивной гемокультуры и купирования симптомов инфекции или разрешения нейтропении.

Гликопептиды рекомендуются как препараты выбора при КАИК, поскольку стафилококки играют ведущую этиологическую роль, а удельный вес метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* (MRSA) и *S. epidermidis* (MRSE) в структуре возбудителей превышает 60% [30,31]. Ванкомицин является по существу единственным доступным системным антибиотиком для лечения стафилококковых катетер-ассоциированных инфекций, вызванных MRSA и MRSE, поскольку другой гликопептидный антибиотик – тейкопланин – в России не зарегистрирован, но в случае выявления грамотрицательной флоры – перевод на меропенем. Смена антибиотика должна быть произведена через 48-72 часа при отсутствии положительной клинической динамики. Длительность применения антибиотика составляет не менее 14 дней.[32,33]. Другие группы антимикробных препаратов используются в основном для терапии катетер-ассоциированных инфекций при известном возбудителе и включают цефалоспорины, карбапенемы, фторхинолоны, аминогликозиды (в составе комбинированной терапии), противогрибковые препараты, а также упомянутые выше ко-тримоксазол и рифампицин, и, конечно, следует применять ванкомицин и линезолид при выделении из крови MRSA и MRSE.

Локализация инфекции и вид возбудителя во многом определяют тактику системной терапии и возможность сохранения катетера. Например, инфекция места введения катетера быстрее поддается терапии, чем туннельная, а вызванные КНС инфекции легче излечиваются, чем инфекции, обусловленные *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Candida* spp. [13,16,37].

Длительность парентеральной терапии остается предметом обсуждений. Пациентам с неосложненными КАИК, вызванными КНС, продолжительность лечения антибиотиками можно ограничить 7 днями, при выделении *S. aureus* – не менее 14 дней [34,36].

Выводы. Катетер-ассоциированные инфекции крови являются довольно частой причиной фебрильной лихорадки и сепсиса у больных со злокачественными лимфомами с внутрисосудистыми катетерами, что не всегда подтверждается локальными проявлениями. Это затрудняет своевременную диагностику КАИК, а задержка с адекватной антимикробной терапией ведет к развитию осложнений и удалению катетера.

При этом возрастает риск неблагоприятного исхода основного заболевания у гематологических больных с гемобластозами (злокачественными лимфомами). Проведение микробиологической диагностики при удаленном или сохраненном катетере позволяет дифференцировать колонизацию от инфекции и определить характер возбудителя. Стафилококки (71,9%) играют ведущую роль в этиологии КАИК у гематологических больных. Высокая частота их резистентности к β -лактамам диктует необходимость проведения эмпирической терапии ванкомицином повышает активность против бактериального сообщества катетерной биопленки. Использование с профилактической целью введения растворов для закрывания катетеров с таурилидин-цитратом (TauroLock), позволяет также значительно снижать частоту инфекционных осложнений.[40,41]

Список литературы

1. Mermel L. et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections // Clin. Infect. Dis.- 2001.- Vol. 32.- P. 1249–1272.
2. Warren D. et al. Nosocomial primary bloodstream infections in intensive care unit patients in a nonteaching community medical center: a 21-month prospective study // Clin. Infect. Dis. - 2001.- Vol. 33.- P. 1329–1335.
3. Bouza E. et al. A European perspective on intravascular catheter-related infections: report on the microbiology, workload, aetiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-005 Study) // Clin. Microbiol. Infect.- 2004.- Vol.10- P. 838–842.
4. McGee D. et al. Preventing complications of central venous catheterization. // N. Engl. J. Med.- 2003.- Vol.348.- P.1123–1133.
5. Munoz P. et al. Clinical-epidemiological characteristics and outcome of patients with catheter-related bloodstream infections in Europe (ESGNI-006 Study) // Clin. Microbiol. Infect. -2004.-Vol.10.-P. 843–845.
6. Miller D. et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections: recommendations relevant to interventional radiology // J. Vasc. Intervent. Rad.-2003.- Vol.14.- P.133–136.
7. Renaud B. et al. Outcomes of primary and catheter-related bacteremia //Am. J. Resp. Crit. Care Med.- 2001.- Vol.163.-P.1584–1590.
8. Walsh T. et al. All catheter-related candidemia is not the same: assessment of the balance between the risks and benefits of removal of vascular catheters // Clin. Infect. Dis.- 2002.- Vol.34.-P. 600–602.
9. Lee H. et al. Capacity of multidrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* to form biofilm and adhere to epithelial cell surfaces // Microbiol. Infect.-2008.-Vol. 4.- P. 49–54.

10. Lai C. et al. Central venous catheter-related *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia and associated relapsing bacteraemia in haematology and oncology patients // *Microbiol. Infect.*- 2006.- Vol. 12.- P. 986–991.
11. Beukinga I. et al. Management of long-term catheter-related *Brevibacterium* bacteraemia // *Clin. Microbiol. Infect.*- 2004.- Vol.10.- P.465–467.
12. Safdar N. et al. The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters // *Inten. Care Med.*- 2004.- Vol.30.- P 62–67.
13. Blot F. et al. Diagnosis of catheter-related infections // *Catheter-related infections*. 2nd ed. New York, Marcel Dekker.- 2004.- P. 37–72.
14. Gilbert D. et al. Outpatient parenteral antimicrobial drug therapy // *N. Engl. J. Med.*- 1997.- Vol.337.-P. 829–838.
15. Sheretz RJ. et al. Pathogenesis of vascular catheter-related infections // eds. *Catheter-related infections*. New York. Marcel Dekker.- 1997.-P. 1–30.
16. Pascual A. et al. Pathogenesis of catheter-related infections // *Clin. Microbiol. Infect.*.-2002.-Vol. 8.- P. 256–264.
17. O'Grady N. et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections // *Infect. Dis.*- 2002.- Vol.35.- P. 1281–1307.
18. Conlon R. et al. *icaR* encodes a transcriptional repressor involved in environmental regulation of *ica* operon expression and biofilm formation in *Staphylococcus epidermidis* // *J. Bacterio.*- 2002.-Vol.184.- P. 4400–4408.
19. Fitzpatrick F. et al. The genetics of staphylococcal biofilm formation – will a greater understanding of pathogenesis lead to better management of device-related infection // *Clin. Microbiol. Infect.*- 2005.- Vol.11.- P. 967–973.
20. Frebourg N. et al. PCR-Based assay for discrimination between invasive and contaminating *Staphylococcus epidermidis* strains // *J. Clin. Microbiol.*-2000.- Vol.38.- P. 877–880.
21. Rupp M. et al. Characterization of *Staphylococcus epidermidis* polysaccharide intercellular adhesion/hemagglutinin in the pathogenesis of intravascular catheter-associated infection in a rat // *Infect. Immun.*- 1999.- Vol.67.- P. 2656–2659.
22. Lyte M. et al. Stimulation of *Staphylococcus epidermidis* growth and biofilm formation by catecholamine inotropes // *Lancet.*- 2003.- Vol.361.- P. 130–135.
23. Maki D. et al. Pathogenesis, prevention and management of infections due to intravascular devices used for infusion therapy. In: Bisno A., Waldvogel F. eds. *Infections associated with indwelling medical devices*, 2nd ed. Washington D.C. // American Society for Microbiology.-1994.- P.155–212.
24. Safdar N. et al. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection // *Ann. Intern. Med.*- 2005.- Vol.142.- P.451–466.
25. Franklin J. et al. In situ diagnosis of central venous catheter-related bloodstream infection without peripheral blood culture // *Pediatr. Infect. Dis. J.*- 2004.-Vol.23.- P. 614–618.

26. Raad I. et al. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections // *Ann. Intern. Med.*- 2004.- Vol.140- P. 18–25.
27. Jernigan J. et al. Short-course therapy of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis // *Ann. Intern. Med.*- 1993.- Vol.119.- P.304–311.
28. Lecciones J. et al. Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes // *Clin. Infect. Dis.*- 1992.-Vol.14.- P. 875–883.
29. Raad I. et al. Catheter-related infections caused by *Mycobacterium fortuitum* complex: 15 cases and review // *Infect. Dis.*- 1991.-Vol.13.- P. 1120–1125.
30. Cunha A. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: clinical manifestations and antimicrobial therapy // *Clin. Microbiol. Infect.*- 2005.- Vol.11.- Suppl. 4.- P. 33–42.
31. Simon A. et al. Diagnosis and treatment of catheter-related infections in pediatric oncology: an update // *Clin. Microbiol. Infect.*- 2006.- Vol.12- P. 606–620.
32. Isiklar Z. et al. Efficacy of antibiotics alone for orthopedic device related infections // *Clin. Orthop.*- 1996.- Vol.332.-P. 184–189.
33. Pascual, A. et al. Activity of glycopeptides in combination with ampicillin or rifampicin against *S.epidermidis* biofilms on plastic catheters // *Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis.*- 1994.-Vol.13.- P. 515–517.
34. Seifert H. et al. Central-venous catheters. Catheter-related infections. 2nd ed.// New York: Marcel Dekker.- 2004. P. 293–315.
35. Berrington A. et al. Use of antibiotic locks to treat colonized central venous catheters // *J. Antimicrob. Chemother.*- 2001.-Vol.48.- P. 597–603.
36. Droste J. et al. Stability and in vitro efficacy of antibiotic-heparin lock solutions potentially useful for treatment of central venous catheter-related sepsis // *J. Antimicrob. Chemother.*- 2003.- Vol.51.- P. 849–855.
37. Poole C. et al. Treatment of catheter-related bacteraemia with an antibiotic lock protocol: effect of bacterial pathogen // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004.- Vol.19.- P.1237–1244.
- 40.Simon A. et al. Taurolidine-citrat lock solution(TurLock) significantly reduces CVAD-associated grampositive infections pediatric cancer patients BMC // *Diseases.*- 2008.- P.102-109
- 41.Betjes M. Prevention of dialysis catheterrelated sepsis with a citrate-taurolidine-containing lock solution // *Nephrol. Dial. Tansplant.*- 2004.- Vol.19.- № 6.- P.1546-1551
38. Венцель Р. Руководство по инфекционному контролю в стационаре. / Под ред. Р.Венцель, Т.Бревер, Ж.Бутцлер. // Пер. с англ. Смоленск: МАКМАХ. -2003.- С. 18–20.
39. Зубков М. Consilium Medicum Хирургия // М.Н.Зубков ФГУ Клиническая больница Управления делами Президента РФ, Москва.- №1.- 2008.- С.18-22.