

На правах рукописи

Штыркова Светлана Витальевна

**СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ
МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПАРАРЕКТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ У
ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
СИСТЕМЫ КРОВИ И ДЕПРЕССИЯМИ КРОВЕТВОРЕНИЯ**

3.1.28. Гематология и переливание крови

3.1.9. Хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва 2026 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,
член–корреспондент РАН

Паровичникова Елена Николаевна

доктор медицинских наук

Данишян Карен Исмаил Оглы

Официальные оппоненты:

Семочкин Сергей Вячеславович – доктор медицинских наук, заведующий группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Моисеев Иван Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и транспантологии с курсом детской онкологии ФПО имени профессора Б.В. Афанасьева, федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Вышегородцев Дмитрий Вячеславович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник 1-го хирургического отделения колоректальной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита состоится 1 июля 2026 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.025.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России) по адресу: Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России), адрес сайта <https://blood.ru/nauka/dissertatsionnye-sovety/>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 21.1.025.01
кандидат медицинских наук

Е. П. Сысоева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Инфекция мягких тканей параректальной области (ИМТПО), развивающаяся у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови (ОЗСК), характеризуется широким спектром возбудителей, разнообразием клинических проявлений и механизмов развития инфекционного процесса.

Частота развития ИМТПО при проведении современных высокоинтенсивных программ противоопухолевого лечения составляет 9,2%-33,3% (Orhan B. et al., 2022; Solmaz S. et al., 2016). Тяжелые нарушения клеточного и гуморального иммунитета являются причиной появления атипичных клинических форм воспаления и склонности инфекционного процесса к быстрому прогрессированию. Вероятность развития сепсиса у этой категории пациентов составляет 20-33% (Штыркова С. В. и др., 2020; Loureiro R.V. et al., 2018). Доказано, что ИМТПО является одной из причин развития септического шока у больных ОЗСК (Галстян Г.М. и др., 1996). Помимо непосредственной угрозы для жизни развитие инфекционного процесса в параректальной области сопровождается интенсивным болевым синдромом, нарушением функции тазовых органов, что существенно ухудшает качество жизни пациентов.

Развивающаяся в условиях иммуносупрессии ИМТПО существенно отличается от классических криптогенных аноректальных абсцессов у иммунокомпетентных больных.

Патогенез ИМТПО у пациентов с ОЗСК принципиально отличается от классического криптогландулярного механизма развития острого парапроктита и остается малоизученным. В условиях глубокой иммуносупрессии и нейтропении основным путем инфицирования становится транслокация микрофлоры через нарушенные тканевые барьеры слизистой кишечника и кожи перианальной области (Клясова Г. А. и др., 2012; Штыркова С. В. и др., 2020). Отсутствие нейтрофильной защиты обуславливает высокий риск диссеминации инфекции в параректальную клетчатку и кровоток. В современной литературе практически отсутствуют исследования, описывающие источники и механизмы инфицирования параректальной клетчатки у данной категории больных, что делает изучение этого вопроса необходимым для оптимизации диагностики и профилактики ИМТПО.

Актуальным вопросом является определение критериев диагноза ИМТПО у пациентов с ОЗСК. При диагностике инфекционного процесса у данной категории больных следует учитывать, что такие признаки как гипертермия, изменения показателей гемограммы, провоспалительных маркеров часто зависят от активности опухолевого процесса, применения глюкокортикостероидов (ГКС) и цитостатиков и могут быть

малоинформативны (Haliloglu N. et al., 2017). Правильная оценка местного статуса является основным и часто единственным критерием как для установления диагноза, так и для последующего мониторинга инфекционного процесса. В тоже время локальные проявления инфекции мягких тканей могут быть скудными, атипичными и в значительной мере отличаться от таковых у иммунокомпетентных больных. Термин «парапроктит» или «аноректальный абсцесс» в классическом значении не всегда отражает характер клинических проявлений ИМТПО у пациентов с ОЗСК. К ИМТПО относят не только аноректальные абсцессы и свищи, но и воспалительные инфильтраты, некрозы кожи анального канала и перианальной области, поражение мягких тканей вследствие гематогенного распространения инфекции (Chang H. et al., 2017; Chen C.Y. et al., 2013; Loureiro R.V. et al., 2018). Кроме того, такие заболевания как анальные трещины, язвы, проктиты, дерматиты, которые не представляют опасности для обычных пациентов, могут служить источником инфекции и причиной сепсиса у пациентов с ОЗСК (Grewal H. et al., 1994; Hartschuh et al., 2003; Vanhueverzwyn R. et al., 1980). В этой связи представляется важным определить как спектр проявлений ИМТПО, так и возможные источники инфицирования параректальной клетчатки («входные ворота» инфекции). Решение этой задачи определяет как стратегию профилактики ИМТПО, так и своевременное начало антибактериальной терапии, контроль локального распространения инфекции и предотвращение сепсиса.

Актуальность исследования обусловлена противоречием между общехирургическими стандартами лечения острого парапроктита и принципами терапии инфекций в гематологии. Классификация острого парапроктита, базирующаяся на топографо-анатомических характеристиках абсцесса и свищевых ходов, полностью отвечает задачам общепринятой хирургической тактики, где приоритетным является радикальное оперативное вмешательство. Однако, лечение ИМТПО у пациентов с опухолями системы крови требует принципиально иной стратегии. Результаты ряда исследований подтверждают возможность успешного лечения ИМТПО у части таких больных только с помощью антибиотиков широкого спектра (Chen C.Y. et al., 2013; Morcos et al., 2013). Поиск ориентира для выбора консервативного или хирургического лечения ИМТПО у данной категории больных диктует необходимость разработки классификации, учитывающей клиническую форму инфекционного процесса. На сегодняшний день остаются дискуссионными вопросы определения показаний к хирургическому вмешательству, особенности ведения предоперационного периода и критерии оценки динамики инфекции. Кроме того, выбор адекватной стратегии антибактериальной терапии

невозможен без детального изучения современного спектра возбудителей, что определяет научно-практическую значимость настоящего исследования.

Нерешенной проблемой остается разработка тактики ведения послеоперационных ран у пациентов с ОЗСК и нейтропенией. Цитостатическое воздействие и гранулоцитопения блокируют ключевые фазы раневого процесса: очищение, формирование грануляционной ткани и репарацию. Перспективным направлением в решении данной задачи представляется комбинированный подход, сочетающий рациональную антибиотикотерапию и современные физические методы воздействия, такие как терапия отрицательным давлением (вакуум-терапия), эффективность которых в условиях нейтропении требует детального изучения.

Важнейшим аспектом исследования является возможность проведения противоопухолевого лечения у данной категории пациентов: необходимость длительной терапии ИМТПО и высокий риск рецидивов инфекции зачастую диктуют вынужденную отсрочку очередных курсов цитостатического воздействия. Несмотря на отмеченное в современных исследованиях снижение атрибутивной летальности до уровня менее 5% (Chen C.Y. et al., 2013; Ashkar C. et al., 2020), частота рецидивов ИМТПО у пациентов с гемобластозами остается высокой (20–31%), достигая 73,7% при сопутствующей нейтропении (Solmaz S. et al., 2016). В связи с этим изучение факторов риска рецидивов ИМТПО является приоритетной задачей сопроводительной терапии программ цитостатического лечения при ОЗСК.

Концентрация пациентов с опухолями системы крови в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России позволила проанализировать значительный объем клинических данных, что легло в основу разработки алгоритмов диагностики и тактики лечения ИМТПО у данной категории больных.

Степень разработанности темы диссертации

Проблема ИМТПО у пациентов с ОЗСК и депрессиями кроветворения остается малоизученной. Доступные публикации немногочисленны и ограничены описанием клинических случаев или ретроспективным анализом. В литературе рассматриваются отдельные аспекты диагностики и лечения, тогда как фундаментальные вопросы — в частности, определения самого понятия ИМТПО — остаются нераскрытыми.

Несмотря на высокую распространенность данной патологии в онкогематологии, критерии диагноза ИМТПО до сих пор не установлены. Клинические проявления, описанные в литературе, крайне вариативны: от локального болевого синдрома до некротических поражений и сепсиса. При этом классификация форм инфекционного процесса у данной категории больных отсутствует.

Отсутствие классификации клинических форм не позволяет сформулировать единые, объективные критерии для выбора лечения. В литературных источниках, оценивая показания к операции, авторы основываются на таких показателях как количество тромбоцитов или лейкоцитов, наличие или отсутствие эффекта от консервативной терапии. Результаты этих исследований противоречивы и несмотря на то, что тактика лечения ИМТПО служит частой темой для публикаций, отсутствие единых объективных критериев для выбора тактики лечения не позволяет оценивать и сопоставлять результаты. Не освещены аспекты периоперационного ведения пациентов, применения современных методов лечения ран, а также такой важнейший вопрос, как возможность проведение противоопухолевой терапии этой категории больных.

В настоящее время нет исследований, освещающих вопросы патогенеза ИМТПО в онкогематологии, не изучены источники и механизмы инфицирования параректальной клетчатки у пациентов с ОЗСК. По этой причине какой-либо систематизированный подход к вопросам профилактики ИМТПО у данной категории пациентов отсутствует.

В этой связи представляется важным разработать обоснованное определение заболевания и его клиническую классификацию, систематизированный подход к диагностике, лечению и профилактике ИМТПО у онкогематологических пациентов.

Цель исследования

Разработать алгоритм диагностики и стратегию лечения инфекции мягких тканей параректальной области у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови и депрессиями кроветворения.

Задачи исследования

1. Выделить клинические формы ИМТПО и факторы, определяющие их развитие.
2. Исследовать спектр возбудителей ИМТПО у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови и депрессиями кроветворения.
3. Определить механизмы инфицирования параректальной клетчатки у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови и депрессиями кроветворения и условия их реализации.
4. Изучить особенности ИМТПО у пациентов опухолевыми заболеваниями системы крови и депрессиями кроветворения в период нейтропении.
5. Определить неблагоприятные прогностические факторы развития ИМТПО у больных опухолями системы крови и депрессиями кроветворения.
6. Разработать дифференцированные подходы к лечению различных клинических форм ИМТПО.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации выполнено проспективное исследование и проведен систематический анализ ИМТПО у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови и депрессиями кроветворения на различных этапах противоопухолевого лечения.

На основании проведенного проспективного исследования впервые разработана оригинальная классификация клинических форм ИМТПО у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Выявлены ключевые клиничко-лабораторные факторы, детерминирующие развитие конкретных форм инфекции. Доказана значимость специфических источников инфицирования и видового состава микрофлоры в поражении параректальной клетчатки. Дано научное обоснование механизмов развития ИМТПО, что позволило выделить условия, способствующие инициации инфекционного процесса у онкогематологических пациентов.

Определены факторы риска развития ИМТПО в период проведения противоопухолевого лечения. В ходе анализа результатов проспективного исследования ИМТПО у пациентов с ОЗСК определено, что наличие острого миелоидного лейкоза вне ремиссии на момент диагностики инфекции является независимым фактором риска развития рецидива. Впервые показана этиологическая роль схем химиотерапии, включающих антрациклины, цитарабин и метотрексат, в качестве факторов, предрасполагающих к развитию аноректальных осложнений. Впервые разработана стратегия дифференцированного лечения ИМТПО у больных с опухолями системы крови, основанная на выборе терапевтического или хирургического подхода в зависимости от клинической формы инфекции. Впервые в качестве ключевого критерия эффективности лечения ИМТПО предложена возможность реализации программ противоопухолевой терапии. Впервые клинически доказана возможность достижения эффективной репарации перианальных ран у пациентов с опухолями системы крови на фоне пролонгированной нейтропении за счет применения вакуум-ассистированных повязок.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результатом работы является разработка и внедрение в клиническую практику специализированного алгоритма диагностики и лечения ИМТПО у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови и депрессиями кроветворения. Доказана низкая информативность общеклинических признаков (гипертермии, лабораторных маркеров) в условиях цитостатической терапии и применения глюкокортикостероидов, что позволяет избегать диагностических ошибок. Обоснован приоритет динамической оценки местного статуса как ключевого критерия постановки диагноза и мониторинга

инфекционного процесса. Определены основные источники инфицирования параректальной клетчатки и систематизированы клинические формы ИМТПО, специфичные для гематологических больных. Разработанная классификация ИМТПО служит объективным критерием для выбора тактики лечения и определения показаний к хирургическому вмешательству. Определен конкретный спектр патологий перианальной области, требующий незамедлительного начала антибактериальной терапии у данной категории больных, что позволяет предотвратить генерализацию инфекции на ранних этапах. Разработаны и внедрены конкретные хирургические методы лечения свищей прямой кишки, параректальных абсцессов, послеоперационных ран. Доказана высокая эффективность применения вакуумных повязок в лечении послеоперационных ран в условиях нейтропении, что существенно сокращает сроки заживления.

Обоснована возможность и безопасность возобновления специфического противоопухолевого лечения в ранние сроки после оперативного вмешательства. Это позволяет минимизировать вынужденные перерывы в химиотерапии, сохраняя ее интенсивность и улучшая общий прогноз для пациента.

Методология и методы исследования

Основная часть работы представлена в виде проспективного исследования, выполненного в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2016 по 2022 гг. Объектами исследования являлись больные с опухолевыми заболеваниями системы крови, у которых на этапах лечения была зарегистрирована ИМТПО. Оценка вероятности развития ИМТПО проводилась в рамках отдельного ретроспективного исследования (2019–2020 гг.) на выборке первичных пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ), множественной миеломой (ММ), острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), данные о которых были получены с помощью «Медицинской информационной системы» ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Программа исследования включала использование клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики, формирование специализированной базы данных в формате Excel и последующую статистическую обработку результатов методами математической статистики. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы, практические рекомендации.

Положения выносимые на защиту

1. Разработана классификация инфекции мягких тканей параректальной области, которая выделяет следующие клинические формы: абсцесс, инфильтрат, некроз, свищ прямой кишки, а также обострение заболеваний анального канала у пациентов с нейтропенией, сопровождающееся лихорадкой и/или бактериемией.

2. Ведущим фактором, определяющим клиническую форму инфекции мягких тканей параректальной области является количество лейкоцитов. Количество лейкоцитов при формировании абсцессов (медиана $2,12 \times 10^9/\text{л}$) существенно превышает показатели, характерные для инфильтратов ($0,54 \times 10^9/\text{л}$), некрозов ($0,74 \times 10^9/\text{л}$) и обострений заболеваний анального канала с фебрильными и септическими осложнениями ($0,20 \times 10^9/\text{л}$) ($p=0,0001$).
3. Эффективность лечения инфекции мягких тканей параректальной области зависит от адекватного выбора тактики лечения (консервативной или хирургической), соответствующей клинической форме заболевания. При этом фактором, негативно влияющим на исход лечения, является увеличение срока нейтропении более 30 дней. Оптимизация лечебной тактики при инфекции мягких тканей параректальной области, включающая отказ от необоснованных срочных операций и использование вакуумной терапии ран, позволяет достоверно повысить доступность и непрерывность проведения основного противоопухолевого лечения пациентов.
4. Применение в противоопухолевой терапии антрациклиновых антибиотиков, цитарабина и метотрексата является значимым неблагоприятным фактором риска развития инфекции мягких тканей параректальной области.
5. Основным прогностическим фактором риска развития рецидивов инфекции мягких тканей параректальной области является наличие у пациента острого миелоидного лейкоза вне ремиссии на момент возникновения первичного эпизода заболевания, что ассоциируется с высокой вероятностью повторного развития инфекции (52,6 %).

Степень достоверности

Достоверность полученных результатов определяется репрезентативностью выборки, адекватным статистическим анализом. Научные положения и выводы диссертационной работы обоснованы и подтверждаются фактическим материалом.

Апробация

Основные положения, промежуточные и окончательные результаты, выводы диссертации были доложены и обсуждены на: 5-й Научно-практической конференции с международным участием «Современные подходы к диагностике и лечению гематологических заболеваний» (Москва, 2026); 1-м Конгрессе Национального общества трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной и клеточной терапии (Санкт-Петербург, 2025); 7-м Конгрессе гематологов (Москва, 2024); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Съезд колопроктологов России» (Москва, 2021, 2023, 2024); Всероссийской научно-практической конференции «Достижения современной колопроктологии» (Суздаль, 2018); Научно-практической

конференции «Острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и другие осложнения раннего посттрансплантационного периода» (Москва, 2021); научно-практических школах общей проктологии (Москва, 2019, 2022).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (протокол № 18 от 01.12.2025).

Внедрение результатов исследования

Результаты данного исследования используются в работе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, а также других медицинских организаций, оказывающих помощь пациентам с заболеваниями системы крови. Предложенная концепция диагностики и лечения ИМТПО включена в клинические рекомендации «Острый парапроктит» Министерства здравоохранения Российской Федерации (редакции 2024–2026 гг.), в специализированный подраздел «Лечение острого парапроктита при нейтропении» (https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/185_3#doc_a1) и руководство «Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови» под редакцией Е.Н. Паровичниковой и Г.М. Галстян (ИД «Практика», Москва, 2024, С. 69–97; С. 135–142).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствует паспорту научной специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, а именно пункту 15 – «Исследования особенностей течения бактериальных, грибковых и вирусных инфекций у пациентов с заболеваниями системы крови», и паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия, а именно пункту 2 – «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний» и пункту 4 – «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 31 научная работа, в числе которых 12 статей в рецензируемых журналах категорий К1 и К2, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований, индексируемых в международных реферативных базах данных и системах цитирования (Scopus, Web of Science).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 251 странице и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, глав, содержащих результаты собственных исследований и

их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Список литературы представлен 138 источниками, из которых 103 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 44 таблиц и 86 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективное исследование

В проспективное исследование включали пациентов в возрасте от 18 лет с подтвержденным диагнозом опухолевого заболевания системы крови или апластической анемии, имеющих клинические признаки ИМТПО и подписавших информированное согласие. Критериями невключения служили наличие болезни Крона или отсутствие достоверных сведений об инфекционном эпизоде (например, при лечении в других стационарах). Из исследования исключали пациентов с выявленными анаэробными инфекциями, а также инфекционными процессами перианальной области специфической этиологии, такими как актиномикоз

Дизайн проспективного исследования

Первичная точка исследования – регистрация эпизода ИМТПО. На этом этапе изучали: источники инфицирования, клинические формы и возбудителей ИМТПО у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови, а также особенности ИМТПО у больных с нейтропенией.

Вторичные точки исследования:

1. Регистрация результатов лечения ИМТПО. На этом этапе изучали: результаты консервативного и хирургического лечения ИМТПО, результаты лечения ИМТПО у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови и нейтропенией, а также результаты лечения сложных форм ИМТПО. Результаты лечения оценивали в каждом эпизоде ИМТПО.

2. Регистрация рецидивов ИМТПО. При дальнейшем наблюдении за пациентами изучали факторы риска развития рецидивов ИМТПО у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови.

В ходе проспективного исследования были выделены два последовательных этапа, отражающих эволюцию подходов к лечению: I этап включил 132 пациента (2016–2020 гг.), II этап — 71 пациента (2021–2022 гг.). Результаты лечения ИМТПО на первом и втором этапе были проанализированы и сопоставлены в отдельном ретроспективном анализе.

Характеристика пациентов, включенных в проспективное исследование

В первый этап проспективного исследования (2016-2020 гг.) было включено 132 пациента, из них мужчин 64 (48,5 %), женщин – 68(51,5 %). Медиана возраста составила 40 лет (17–77). Наибольшее количество больных было с острыми лейкозами (ОМЛ – 41,7 %, ОЛЛ – 13,6 %) и НХЛ (19,7 %). В период выполнения второго этапа проспективного исследования (2021-2022гг.) ИМТПО была диагностирована у 71 пациента с гемобластозами, (у 32 мужчин и 39 женщин). Медиана возраста больных составила 37 лет (от 19 до 69 лет). Острые лейкозы в этой группе были диагностированы у 56,34% (ОМЛ – 39,44 %, ОЛЛ – 16,9 %), НХЛ – у 28,17 %. Повторные эпизоды ИМТПО развились у 16,67% пациентов на первом этапе и у 16,9 % на втором. Характеристики пациентов первого и второго этапа исследования были сопоставимы (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика пациентов проспективного исследования

Показатель	Число пациентов 1 этап (n = 132), n (%)	Число пациентов 2 этап (n = 71), n (%)	p
Пол:			
Мужской	64 (48,5)	32 (45,07)	0,66
Женский	68 (51,5)	39 (54,93)	
Возраст медиана (диапазон) лет	40 (18–77)	37 (19–69)	0,99
Диагноз:			
Острый миелоидный лейкоз	55 (41,7)	28 (39,44)	0,56
Острый лимфобластный лейкоз	18 (13,6)	12 (16,9)	
Неходжкинские лимфомы	26 (19,7)	20 (28,17)	
Лимфома Ходжкина	10 (7,6)	2 (2,82)	
Множественная миелома	9 (6,8)	2 (2,82)	
Апластическая анемия	9 (6,8)	4 (5,63)	
Другие	5 (3,8 %) *	3 (4,23) **	
Два и более эпизодов ИМТПО	22 (16,67)	12 (16,9)	1,0
Смерть от прогрессии ОЗСК при сохраняющихся признаках ИМТПО	5 (3,8)	5 (7,04)	0,32
Приложение: *хронический миелоидный лейкоз n = 2, хронический лимфолейкоз n = 1, волосатоклеточный лейкоз n = 2; ** волосатоклеточный лейкоз n = 2, хронический лимфолейкоз n = 1.			

Повторные эпизоды ИМТПО развились у 22 (16,7 %) из 132 пациентов, включенных в первый этап исследования и у 12 (16,9%) из 71 включенных во второй.

Эпизоды ИМТПО чаще возникали при терапии острых лейкозов (46,2 % на первом этапе исследования и 51,81% на втором), чаще на этапе консолидации (20,88 и 19,28% соответственно). Большинство эпизодов ИМТПО как на первом, так и на втором этапе развились на фоне нейтропении: 73,4% и 80,7% соответственно (Таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика эпизодов ИМТПО проспективного исследования

Показатель	Количество эпизодов ИМТПО	
	Первый этап n = 158, n (%)	Второй этап n = 83, n (%)
Статус заболевания:		
Ремиссия	89 (56,3)	44 (53,01)
Вне ремиссии	69 (43,7)	39 (46,99)
Лейкоциты $\leq 1\ 000$	116 (73,4)	67 (80,72)
До начала ХТ	13 (8,23)	13 (15,66)
Этапы терапии ОЛ:		
Из них:	73 (46,2)	43 (51,81)
Индукция de novo	25 (15,82)	11 (13,25)
Реиндукция	6 (3,80)	8 (9,64)
Консолидация	33 (20,88)	16 (19,28)
Поддерживающая ХТ	9 (5,70)	8 (9,64)
ХТ лимфом	31(19,6)	16 (19,28)
Алло-ТГСК	20 (12,66)	10 (12,05)
Ауто-ТГСК	-	1 (1,2)

Ретроспективное исследование

Задачей ретроспективного исследования была оценка вероятности развития аноректальных осложнений при различных вариантах опухолевых заболеваний системы крови и программах терапии. В ретроспективное исследование включены пациенты с диагнозом неходжкинских лимфом (НХЛ), множественной миеломы (ММ), острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), которые были впервые госпитализированы в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с января 2019 г. по декабрь 2020 г. Критериями исключения были малый срок наблюдения (выписка

или смерть в течение 1 недели от даты госпитализации) и отсутствие важных клинических данных. Наличие и характер заболевания прямой кишки были определены врачом-колопроктологом на основании данных осмотра и результатов МРТ органов малого таза. Пациентов наблюдали на этапах индукции, консолидации, поддерживающей терапии, в период лечения рецидивов при его развитии и рефрактерном течении ОЗСК. Этап трансплантации гемопоэтических стволовых клеток из анализа был исключен. Результаты оценивали на 180 день от начала терапии, что соответствовало первым четырем основным этапам, включающим два курса индукции и два курса консолидации. Для анализа различных вариантов лечения проведена экспертная предобработка данных. Схемы противоопухолевого лечения были разделены на химиотерапевтические, нехимиотерапевтические (таргетные препараты, моноклональные антитела, иммуномодуляторы, гипометилирующие агенты) и другие методы (сопроводительная терапия, лучевая терапия, лечение сопутствующих неопухолевых заболеваний). Кроме того, для каждого возможного вида терапии были добавлены данные по использованию конкретных лекарственных препаратов.

Характеристика пациентов, включенных в ретроспективное исследование

В исследование включено 654 пациента (310 мужчин и 344 женщины) в возрасте 18–85 лет (медиана 52 года). Среди нозологических вариантов опухоли преобладали НХЛ (41,9 %) и ММ (26,2 %). Медиана времени наблюдения составила 113 дней (диапазон 15–664 дня). В течение очерченного периода исследования были проанализированы данные 3974 госпитализаций (медиана 4 госпитализации на 1 пациента, диапазон 2–20). Изучались результаты 2846 программ противоопухолевого лечения: 2116 (74,4 %) курсов химиотерапии, 730 (25,6 %) нехимиотерапевтических схем. В остальных случаях (n = 404) применялись другие методы лечения. Заболевания прямой кишки (ЗПК) зарегистрированы у 145 (22,2 %) из 654 пациентов. Чаще диагностировались анальные трещины (7,3 %) и хронический геморрой (5,8 %). ИМТПО была выявлена у 4,5 % пациентов.

Боль в перианальной области была постоянным признаком ЗПК и присутствовала у 96,6 % пациентов с ИМТПО и у 59,5 % — с неинфекционными ЗПК. Кровотечение из прямой кишки встречалось у 47 (32,4 %) больных, в основном в группе без инфекции. Фебрильная лихорадка отмечалась в 58,6 % случаев ИМТПО и в 11,2 % — неинфекционных ЗПК. Тяжелая степень нейтропении (нейтрофилы $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$) имела место при диагностике 40,5 % неинфекционных ЗПК и 69 % ИМТПО (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика пациентов ретроспективного исследования

Показатель	Число больных (всего = 654) n (%)
Пол	
Мужской	310 (47,4)
Женский	344 (52,6)
Возраст, медиана (диапазон) лет	52 (18–85)
Диагноз	
ОМЛ	125 (19,11)
ОЛЛ	84 (12,84)
НХЛ	274 (41,9)
ММ	171 (26,15)
Заболевания прямой кишки	145 (22,17)
Анальные трещины	48 (7,34)
Хронический геморрой	38 (5,81)
ИМТПО	29 (4,43)
Заболевания перианальной кожи	9 (1,38)
Колит, проктит	9 (1,38)
Прочие	12 (1,83)

Программа диагностических мероприятий

Клиническое обследование. При опросе пациента и изучении медицинских документов оценивали местные факторы риска ИМТПО (нарушения функции кишечника в виде запора или диареи, заболевания прямой кишки в анамнезе), а также диагноз и этап текущего лечения ОЗСК, наличие и длительность нейтропении, сведения о кратности эпизодов ИМТПО и результаты их терапии, план предстоящего противоопухолевого лечения.

При осмотре и пальпации перианальной области определяли наличие и характер воспалительного процесса (абсцесс, инфильтрат, некроз), наличие свищевых отверстий, увеличение лимфатических узлов. При выполнении ректального пальцевого исследования определяли сопутствующие заболевания прямой кишки (геморрой, анальная трещина).

Анальное держание оценивали у оперированных пациентов в сроки от 1 до 6 месяцев после операции субъективным методом с помощью шкалы Векснера (Wexner S.) (Jorge, M. J. N. et al. 1993). Анальное держание считали неизменным, если результаты субъективной

оценки функции анального держания существенно не отличались от дооперационных значений (различия 1-2 балла). Об ухудшении функции анального сфинктера свидетельствовало увеличение показателя от 4 и более баллов

Магнитно-резонансная томография. Структуры прямой кишки, сфинктерный аппарат, клетчаточные пространства оценивали в осевой плоскости и, дополнительно, в корональной и сагиттальной плоскостях в T2-взвешенных последовательностях, которые ориентированы перпендикулярно и параллельно оси анального канала. Для детализации выявляемых изменений использовали фокусное МРТ – импульсные последовательности с небольшим полем обзора. Для более четкой визуализации распространенности процесса применяется импульсная последовательность с подавлением МР- сигнала от жира.

Микробиологические исследования. Для выявления характера микрофлоры проводили микробиологическое исследование мазков со слизистой прямой кишки, а также отделяемого свищей, язв, некрозов или ран. Кровь из вены брали до введения антибиотиков. При рассмотрении ИМТПО как источника сепсиса учитывали наличие источника инфекции в перианальной области и видовое соответствие микроорганизмов, выделенных из прямой кишки и крови.

Патоморфологическое исследование. При микроскопическом исследовании гистологических препаратов оценивали структурные изменения, степень выраженности и характер воспаления, проводили дифференциальный диагноз со специфическим опухолевым поражением.

Алгоритм диагностики и лечения инфекции мягких тканей параректальной области у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови и депрессиями кроветворения

Основанием для установления предварительного диагноза ИМТПО служило сочетание лихорадки и болей в перианальной области. Данная клиническая картина являлась показанием к немедленному началу эмпирической антибактериальной терапии и проведению микробиологического исследования. Клиническую форму ИМТПО абсцесс, инфильтрат, некроз, свищ или обострение заболеваний анального канала с фебрильным или септическими осложнениями устанавливали на основании данных физикального осмотра и/или МРТ органов малого таза (Рисунок 1).

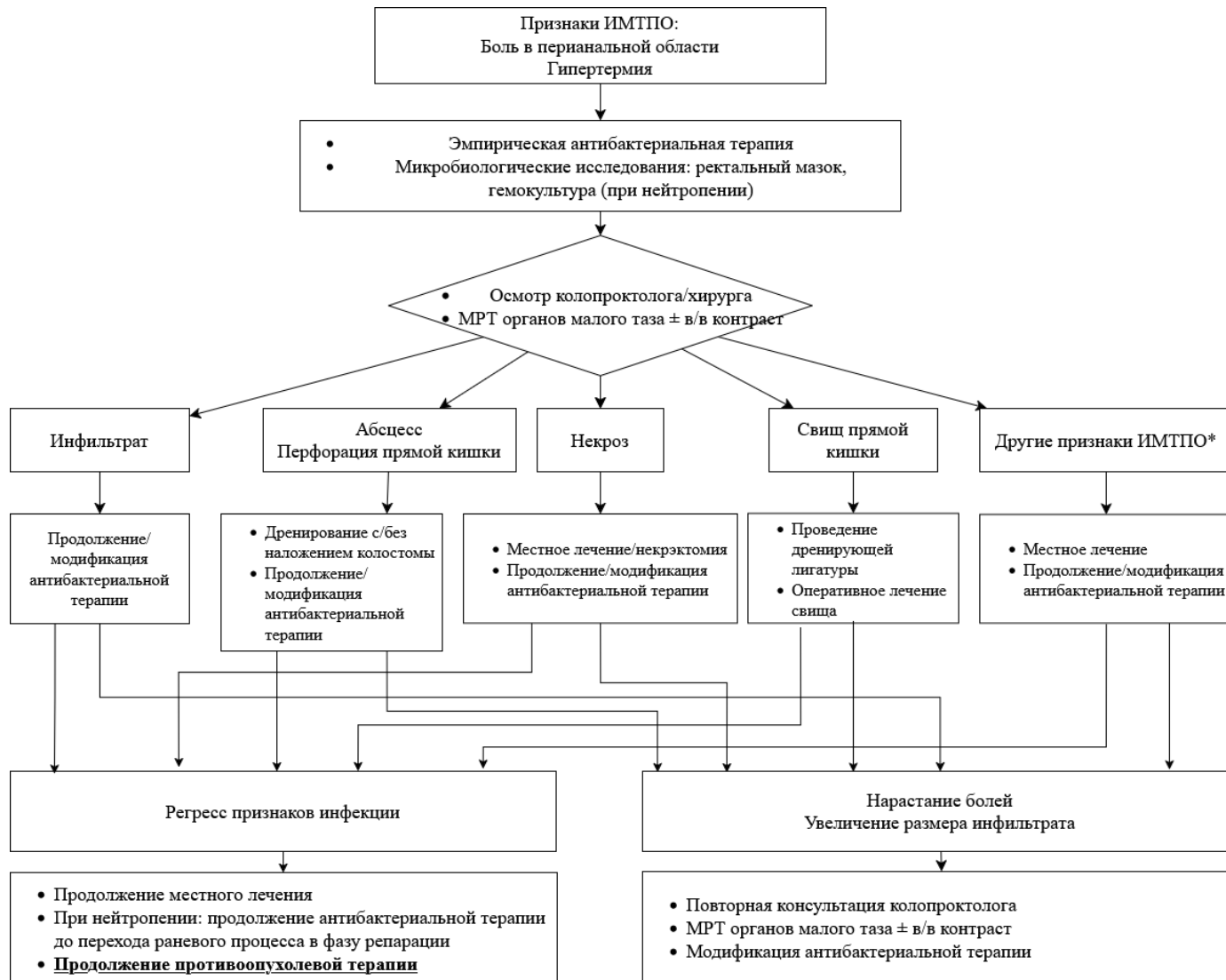


Рисунок 1 – Алгоритм диагностики и лечение ИМТПО у пациентов с ОЗСК и депрессиями кроветворения. Примечание: * обострение заболеваний прямой кишки в сочетании лихорадкой, локальной болью и/или инфекцией кровотока

Тактика антимикробной терапии

Выбор антимикробных препаратов был эмпирическим либо определялся верифицированными ранее возбудителями и их чувствительностью к антибиотикам. При эмпирическом подходе для стартовой антибактериальной терапии использовали β -лактамы антибиотики с ингибиторами β -лактамаз (пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3 раза в сутки или цефепим/сульбактам 4 г 2 раза в сутки, или цефоперазон/сульбактам, 4 г 2 раза в сутки). При клинической неэффективности проводили замену антибиотиков стартовой терапии на карбапенем с антипсевдомонадной активностью (имипенем, меропенем или биापенем). Замену антибиотиков проводили на 1–7 день терапии, ориентируясь на клинические данные. Если были получены данные, свидетельствующие о прогрессировании инфекции (например, положительные тесты на пресепсин или прокальцитонин) замену антибиотиков проводили раньше – через 5-6 часов. Дальнейшую модификацию антибактериальной терапии проводили согласно результатам микробиологических исследований.

Хирургическое лечение ИМТПО

Показания к срочному хирургическому лечению устанавливали при наличии абсцесса (у пациентов с нейтропенией требовалось обязательное подтверждение методом МРТ), выявлении перфорации прямой кишки клиническими или объективными методами, а также при инфильтратах с некрозом клетчатки или подозрении на гангрену Фурнье.

Варианты хирургического лечения ИМТПО:

- Дренирование абсцессов. Во всех случаях, кроме подслизистых абсцессов, использовали один из вариантов параректального доступа. Принимая решение о выполнении радикальной операции или паллиативного дренирования, руководствовались статусом пациента и характером свищевого хода. У пациентов с нейтропенией, нарушением тромбоцитарного или плазменного звена гемостаза, предстоящей цитостатической терапией расширение площади раневой поверхности считали нецелесообразным. Операцию в таких случаях заканчивали проведением дренирующей лигатуры. В остальных случаях, руководствовались характером свищевого хода.

- Сигмостомия выполнялась пациентам с перфорацией прямой кишки, обширными параректальными ранами, тяжелым соматическим статусом (4 балла по шкале ECOG), длительной нейтропенией, сепсисом. Операцию выполняли лапароскопическим доступом.

- Хирургическое лечение свищей прямой кишки. В период проведения цитостатической терапии, у пациентов с нейтропенией, тяжелым соматическим статусом выполняли проведение дренирующей лигатуры. Лигатуру оставляли до завершения

основных этапов противоопухолевого лечения. Иссечение свищей выполняли пациентам, достигшим ремиссии заболевания, при компенсированных показателях гемограммы с подкожным и низким трансфинктерным свищевым ходом. Оперативное вмешательство планировали в период межкурсовых промежутков или после окончания основных этапов противоопухолевого лечения. Оперативные вмешательства, предполагающие пластическое закрытие внутреннего свищевого отверстия (при экстрасфинктерных и ректовагинальных свищах), а также ликвидацию колостомы выполняли после завершения основных этапов противоопухолевого лечения.

- Вакуум-терапия ран. Вакуумные повязки применяли при большой раневой поверхности, у пациентов с нейтропенией. При формировании вакуумной повязки на дно раны устанавливали дренаж для инстилляций растворов антисептиков, после чего раневое ложе заполняли полиуретановой губкой. Для герметизации использовали пленку, под которую погружался дренажный порт. В фазе воспаления использовали разрежение –120 мм рт. ст., в период репарации для стимуляции роста грануляций – переменное разрежение –50–80 мм рт. ст. Замену компонентов системы осуществляли через 48 часов.

Лечение ИМТПО считали эффективным при регистрации нормальной температуры тела и редукции клинических симптомов воспаления. Рецидивом считали появление любого из признаков ИМТПО после достижения излечения в предыдущем эпизоде.

Статистический анализ

Для анализа полученных данных использовали стандартные методы описательной статистики, частотного анализа, модели событийного анализа. Для проверки гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения использовался анализ Таблиц сопряженности. Для оценки значимости применялся двусторонний критерий Фишера (для таблиц 2*2) и критерий χ^2 для таблиц большей размерности в случае, если минимальное ожидаемое значение для каждой градации более 5. В качестве меры связи приведено отношение шансов с соответствующим 95 % доверительным интервалом. Для проверки гипотез о наличии различий в распределениях числовых показателей в группах сравнения использовался непараметрический ранговый критерий Манна – Уитни. Статистический анализ проводили с помощью процедур пакета SAS 9.4.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Механизмы развития, клинические формы и возбудители инфекции мягких тканей параректальной области у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови и депрессиями кроветворения

Самыми частыми клиническими проявлениями ИМТПО были воспалительные инфильтраты (62 %). Абсцессы встречались в 20,9 % случаев, некрозы – в 8,9 %. У части больных (8,2 %) признаками ИМТПО было только наличие источника инфицирования, («входных ворот» ИМТПО) – обострения заболеваний прямой кишки в сочетании лихорадкой, локальной болью и/или инфекцией кровотока (при отсутствии других причин). МРТ была использована для диагностики клинических форм ИМТПО в 14 (8,6 %) случаев; из них в 8 результаты МРТ отличались от данных клинического осмотра (Таблица 4).

Таблица 4 – Клинические формы ИМТПО

Клинические формы ИМТПО	Количество эпизодов ИМТПО n = 158 n (%)
Инфильтрат	98 (62,0)
Абсцесс	33 (20,9)
Некроз	14 (8,9)
Другие признаки ИМТПО*	13 (8,2)
Примечание: * обострение заболеваний прямой кишки в сочетании лихорадкой, локальной болью и/или инфекцией кровотока	

Количество лейкоцитов при абсцессах ($2,12 \times 10^9/\text{л}$) было статистически достоверно выше, чем при других клинических проявлениях ИМТПО ($p \lll 0,0001$). При этом диапазон значений этого показателя ($0,7\text{--}23,0 \times 10^9/\text{л}$) указывал на возможность формирования абсцессов при лейкопении. Медиана количества лейкоцитов при инфильтратах ($0,57 \times 10^9/\text{л}$) и некрозах ($0,74 \times 10^9/\text{л}$) соответствовала тяжелой степени нейтропении. Наименьшие значения этого показателя отмечены у пациентов без местных признаков воспаления ($0,20 \times 10^9/\text{л}$; диапазон $0,08\text{--}0,7 \times 10^9/\text{л}$) (Рисунок 2).

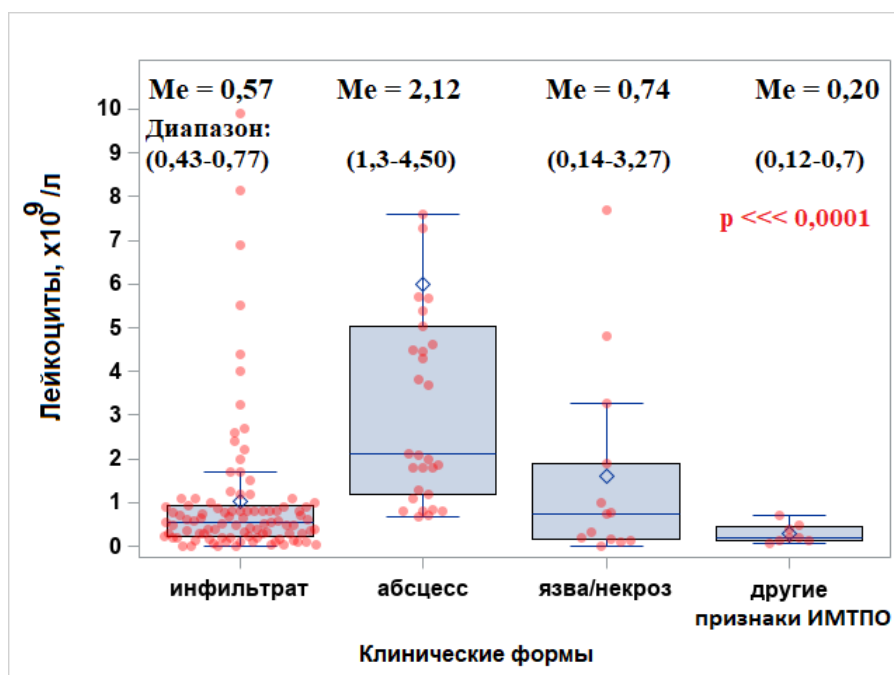


Рисунок 2 – Распределение количества лейкоцитов при различных клинических формах ИМТПО

Основным механизмом инфицирования было проникновение микроорганизмов через поврежденные кожные покровы и слизистую оболочку. Анальные трещины были «входными воротами» инфекции в 52,5 % эпизодов; язвы и эрозии кожи перианальной области – в 11,4 %. Источником инфицирования в 3-х эпизодах служили послеоперационные раны (Таблица 5).

Таблица 5 – Источники инфицирования параректальной клетчатки у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови

Источники инфицирования параректальной клетчатки	Количество эпизодов ИМТПО n = 158 n (%)
Анальные трещины	83 (52,5)
Язвы кожи анального канала и перианальной области	18 (11,4)
Свищ прямой кишки	31 (19,6)
Крипты и железы анального канала	21 (13,3)
Прочие*	5 (3,2)

Примечание: *«Прочие» – послеоперационные раны, перфорации стенки прямой кишки.

Классический криптогландулярный механизм инфицирования был реализован в 32,9% эпизодов ИМТПО: инфицирование через крипты анального канала было отмечено в 13,3% наблюдений, наличие криптогенных свищей прямой кишки – в 19,6% случаев.

При анализе количества лейкоцитов у больных с различными источниками инфицирования было установлено, что медиана количества лейкоцитов при источниках инфицирования анальные трещины ($0,55 \times 10^9$ /л) (95 % ДИ 0,40–0,75) и язвы ($0,48 \times 10^9$ /л) (95 % ДИ 0,17–1,00) была статистически достоверно ниже, чем при источниках инфицирования свищи ($1,86 \times 10^9$ /л) (95 % ДИ 0,94–3,83) и крипты ($2,00 \times 10^9$ /л) (95 % ДИ 0,80–4,50) ($p \lll 0,0001$) (Рисунок 3).

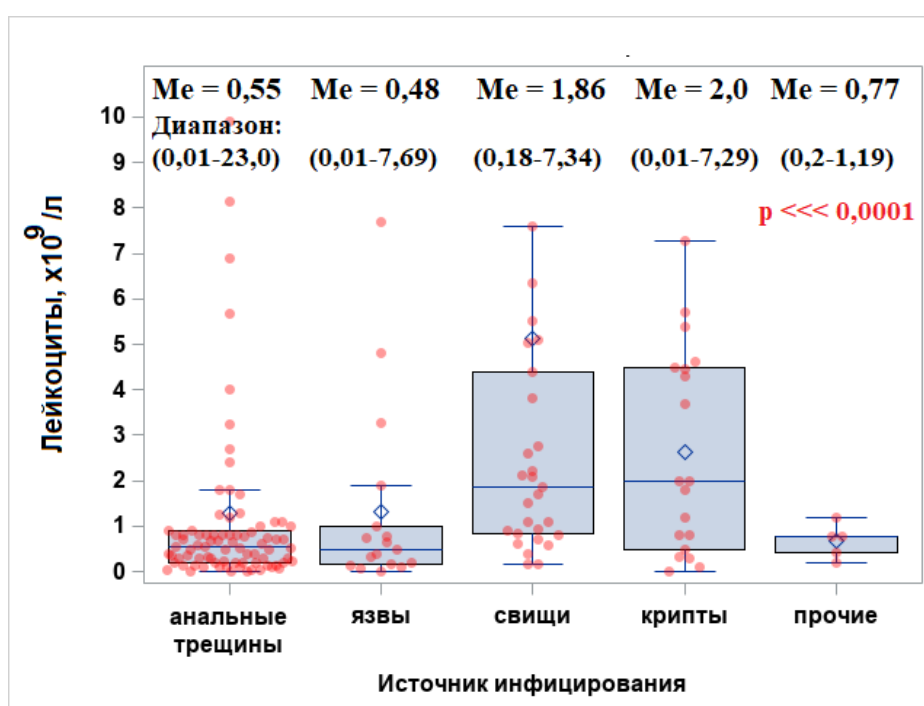


Рисунок 3 – Распределение количества лейкоцитов при различных источниках инфицирования параректальной клетчатки

В результате проведенных микробиологических исследований ($n = 101$) было выделено 160 микроорганизмов. Возбудителями ИМТПО были ассоциации микроорганизмов. Чаще выделяли грамотрицательные бактерии (72,5 %) (*Escherichia coli* (43,13 %), *Klebsiella* spp. (15 %), *Pseudomonas aeruginosa* (4,4 %), а также *Enterococcus* spp. (12,5 %) и грибы рода *Candida* (13,75 %). Колонизация слизистой кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС составили 28 %, ванкомицин-устойчивыми штаммами *Enterococcus faecium* 10 % (Таблица 6).

Таблица 6 – Спектр микроорганизмов, выделенных при диагностике ИМТПО из прямой кишки и из крови

Микроорганизмы	Локус выделения		Совпадение микроорганизмов, выделенных из прямой кишки и крови n = 15 n (%)
	прямая кишка n = 160 n (%)	кровь n = 28 n (%)	
Грамотрицательные бактерии	116 (72,5)	21 (75)	15 (100)
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	107 (66,88)	16 (57,14)	12 (80,00)
<i>Escherichia coli</i>	69 (43,13)	10 (35,71)	8 (53,33)
Из них с продукцией БЛРС	38 (23,75)	4 (14,29)	3 (20,00)
<i>Klebsiella</i> spp.	24 (15,00)	6 (21,43)	4 (26,67)
Из них с продукцией БЛРС	18 (11,25)	4 (14,29)	3 (20,00)
<i>Enterobacter</i> spp.	9 (5,63)	—	—
Из них с продукцией БЛРС	5 (3,13)	—	—
<i>Proteus</i> spp.	1 (0,6)		
Неферментирующие бактерии			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 (4,37)	5 (17,86)	3 (20,00)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (1,25)	—	—
Грамположительные бактерии	22 (13,75)	7 (25)	—
<i>Enterococcus</i> spp;	20 (12,50)	2 (7,14)	—
Из них <i>Enterococcus faecium</i> ванкомицин-устойчивые	16 (10,00)	—	—
Грибы			
<i>Candida</i> spp.	22 (13,75)	—	—
Прочие*	2 (1,25)	5 (17,86)	—
Примечание: * стафилококк			

Гемокультуры были выделены в 28 (17,7 %) эпизодах ИМТПО. Видовое соответствие микроорганизмов, выделенных из прямой кишки и крови было отмечено в 15 (9,5 %) наблюдениях. Выделенные микроорганизмы были представлены *Escherichia coli* в

53,33 % случаев, *Klebsiella* spp. в 26,67 %, *Pseudomonas aeruginosa* в 20 %. Вероятность развития инфекции кровотока на сроке 5 дней после диагностики инфекции ИМТПО составила 14 %, на сроке 15 – 15 %, на сроке 30 дней – 16 %. Регистрация гемокультур, соответствующих и отличающихся от возбудителей, выделенных из очага ИМТПО были примерно одинаковы на протяжении всего периода наблюдения (Рисунок 4).

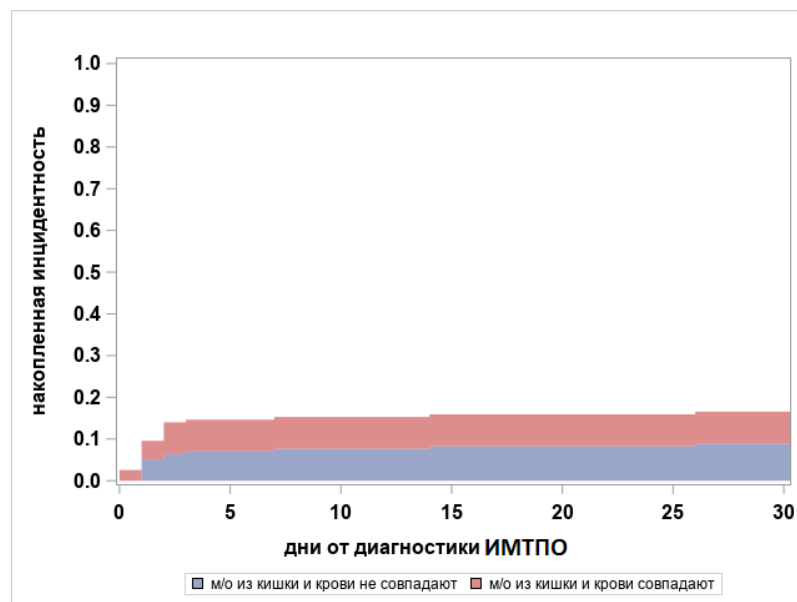


Рисунок 4 – Вероятность и спектр различных типов инфекций кровотока при ИМТПО

При анализе частоты выделения различных микроорганизмов в зависимости от клинического проявления инфекции были обнаружены статистически достоверные отличия. При некрозах и формировании язв штаммы *Pseudomonas aeruginosa* были выделены существенно чаще (в 28 % случаев), чем при других клинических формах ИМТПО (3–5 %) ($p = 0,0033$). Различий в частоте встречаемости других бактерий в зависимости от клинической формы ИМТПО не было обнаружено ($p = 0,16$).

Особенности инфекции мягких тканей параректальной области у больных с нейтропенией и опухолевыми заболеваниями системы крови

Для проведения анализа и выявления значения нейтропении все эпизоды ИМТПО были разделены на две группы: первая группа – эпизоды, развившиеся на фоне тяжелой степени нейтропении (снижении абсолютного количества нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$); вторая – без тяжелой нейтропении. Для пациентов с тяжелой степенью нейтропении (далее «нейтропения») было характерно сочетание ИМТПО с другими инфекционными осложнениями (56,9 %, против 35,7 % у пациентов без нейтропении, $p = 0,02$). Чаще других

совместно с ИМТПО встречались мукозиты 3-4 степени (24,1 %), инфекции кровотока (23,3 %) и пневмонии (13,8 %) (Таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика эпизодов ИМТПО

Показатель	Эпизоды ИМТПО n (%)		P
	нейтрофилы $\leq 0,5 \times 10^9 /л$	нейтрофилы $> 0,5 \times 10^9 /л$	
Число эпизодов ИМТПО*	116	42	—
Связь с ХТ:			0,0011
до начала ХТ	4 (3,5)	9(21,4)	
в период ХТ	107 (92,2)	30 (71,4)	
после окончания ХТ	5 (4,3)	3 (7,1)	
индукция de novo	19 (16,4)	6 (14,3)	
реиндукция	6 (5,2)	0	—
консолидация	29 (25)	4 (9,5)	—
поддерживающая терапия	7 (6,0)	7 (16,7)	—
ХТ лимфом	20 (17,2)	8 (19,0)	—
Алло-ТГСК	16 (13,8)	4 (9,5)	0,01
Ауто-ТГСК	10 (8,6)	1 (2,4)	
Ремиссия гемобластоза	68 (58,6)	21 (50)	0,37
Сочетание эпизода ИМТПО с другими инфекциями	66 (56,9)	15 (35,7)	0,02
Из них:			
Инфекции кровотока	27(23,3)	1 (2,4)	0,0086
Септический шок	2 (1,7)	0 (0)	0,60
Мукозит	28 (24,1)	1 (2,4)	—
Пневмония	16 (13,8)	5 (11,9)	—
Энтеропатия	10 (8,6)	5 (11,9)	—
CMV	2 (1,72)	0 (0)	—
HHV6	15 (12,93)	4 (9,5)	—
Сочетание двух и более очагов инфекции	31 (26,72)	4 (9,5)	—
Развитие эпизода ИМТПО на фоне антибактериальной терапии	19 (16,38)	0 (0)	0,0039

Частота регистрации механизмов инфицирования статистически достоверно отличалась в зависимости от наличия нейтропении ($p < 0,0001$, ОР = 24,42 (ДИ 95 % 9,82–60,74)). У пациентов с нейтропенией преобладал механизм инфицирования, связанный с проникновением микроорганизмов через повреждения кожи перианальной области или анального канала (75 %). Основным источником инфицирования для пациентов с нейтропенией служили анальные трещины (62,9 %).

Самым частым проявлением ИМТПО среди пациентов с нейтропенией был воспалительный инфильтрат 73,3 %. Некрозы/язвы перианальных тканей отмечены в 8,6 % эпизодах, формирование абсцессов в 10,3 %. В 8,2 % эпизодов признаками ИМТПО было только наличие источника инфицирования («входных ворот») в сочетании лихорадкой, локальной болью и/или инфекцией кровотока.

Важнейшим показателем, ассоциированным с нейтропенией была вероятность развития инфекции кровотока (Рисунок 5).

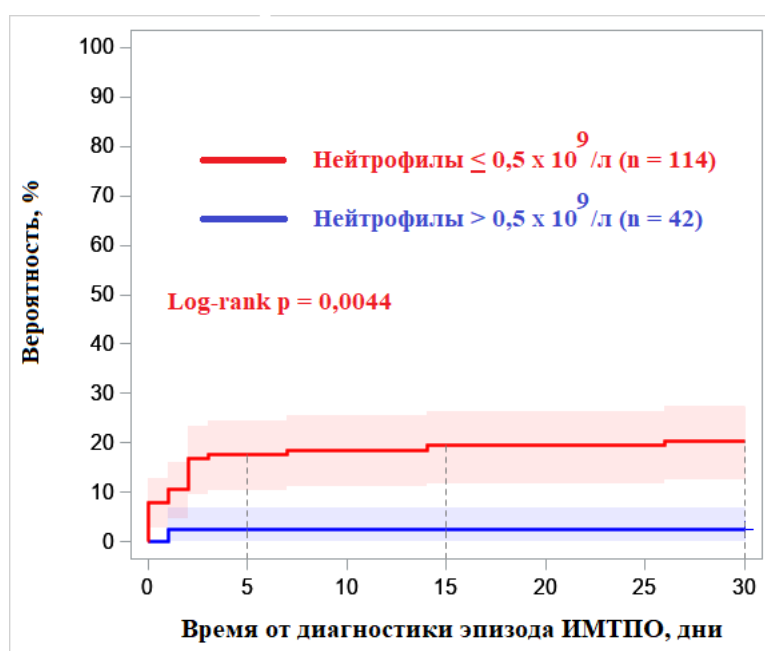


Рисунок 5 – Вероятность возникновения инфекций кровотока при ИМТПО в зависимости от наличия нейтропении

Вероятность развития инфекции кровотока при ИМТПО у больных с нейтропенией составила 18 % на сроке 5 дней и 20 % при сроке наблюдения 30 дней от даты диагностики ИМТПО. Вероятность развития инфекции кровотока у больных без нейтропении составила 2 % ($p = 0,0044$).

Результаты лечения инфекции мягких тканей параректальной области на первом этапе проспективного исследования

Из 158 исходных случаев ИМТПО в анализ результатов лечения включено 153 эпизода; 5 наблюдений исключены в связи с летальным исходом пациентов от других причин.

Лечение инфильтратов проводилось в 95 случаях, абсцессов – в 33, язв и некрозов перианальных тканей – в 12, свищей прямой кишки – в 4, других форм ИМТПО – в 9. Антибактериальная терапия оставалась основным ресурсом лечения при всех видах ИМТПО и проводилась в 147(96,07 %) из 153, включенных в анализ эпизодов ИМТПО, из которых в 121(79,08 %) случае проводилась только антибактериальная терапия, в 26 (16,99 %) – в сочетании с оперативным лечением.

При лечении инфильтратов в 96,8% случаев (92/95) применялась консервативная терапия с эффективностью 84,8% (78/92), при этом в 15,2% наблюдений (14/92) зафиксировано формирование абсцессов. Оперативное дренирование инфильтрата (3 случая) на фоне сохраняющейся нейтропении признано нецелесообразным: послеоперационный период осложнился инфекцией кровотока, размеры инфильтрата не сокращались, в области послеоперационной раны сформировался некроз. Медиана длительности инфекционного эпизода у оперированных пациентов составила 19 дней и была больше, чем при консервативном лечении (10 дней).

Абсцессы были диагностированы в 33 эпизодах ИМТПО, в 12 из которых формирование абсцессов отмечено у пациентов с нейтропенией 3-4 степени. Оперативное дренирование абсцессов выполнено в 28 (84,85 %) из 33 случаев, из которых в 24 (72,73 %) операцию сочетали с антибактериальной терапией. В период нейтропении дренирование абсцессов было выполнено у 9 (27,27 %) пациентов. Результатом дренирования абсцессов был регресс ИМТПО во всех случаях, в одном случае сформировался свищ прямой кишки. Сроки репарации ран составили от 4 до 54 дней (медиана 14,5 дней).

В 12 случаях язвенно-некротических форм ИМТПО, ассоциированных в 91,7% (11/12) с патологией ЖКТ и вирусными инфекциями (HNV6 — 5, CMV — 3), консервативная терапия сопровождалась частыми рецидивами и персистенцией процесса. Медиана длительности терапии – 20 дней (диапазон 14–67).

Результатом назначения антибактериальной терапии пациентам с обострениями заболеваний анального канала без местных признаков воспаления («другие признаки ИМТПО») во всех случаях было излечение ИМТПО.

Свищи прямой кишки были диагностированы в 30 инфекционных эпизодах, из которых в четырех свищи были самостоятельным проявлением ИМТПО, в остальных – источником инфицирования при формировании других клинических форм ИМТПО. При диагностике свищей прямой кишки выполняли иссечение в 19 (63,33 %) случаях, консервативное лечение в 10 (33,33 %) и проведение дренирующей лигатуры в 1 случае (3,33 %). Анальные трещины диагностированы в 83 эпизодах ИМТПО, из них консервативное лечение проводили в 59 (71,08 %) случаев, в 24 (28,92 %) выполняли иссечение анальных трещин.

Периоперационной летальности не было. Частота периоперационных осложнений составила 6,85% (5/73), преобладали геморрагические события (5,48%), включая один случай кровопотери >500 мл и три отсроченных кровотечения. Заместительная трансфузионная терапия проводилась 12 (16,44 %) из 73 оперированных пациентов: в 6 случаях выполняли трансфузии тромбоконцентрата, в 3 – тромбоконцентрата и свежезамороженной плазмы, в 3 – эритроцитарной массы. К инфекционным осложнениям относили инфекции кровотока, что было отмечено в одном случае при выполнении оперативного вмешательства у пациента с нейтропенией.

При анализе эффективности методов лечения, была выявлена ассоциация между вариантом лечения и видом ИМТПО. Эффективность консервативной антибактериальной терапии была максимальной (100 %) у лихорадящих пациентов с обострением заболеваний анального канала («другие видов ИМТПО») и при лечении инфильтратов (84,78 %). Лечение данных видов ИМТПО в 87–100 % случаев проводилось на фоне нейтропении и других инфекций, что объясняет высокую частоту регистрации инфекций кровотока (21,74 %) в период терапии. Консервативная терапия абсцессов сопровождалась высокой частотой осложнений: у 20 % пациентов развились инфекции кровотока, а в 60 % случаев сформировались свищи.

Корреляции между другими факторами (в том числе наличием нейтропении), вариантом лечения ИМТПО и частотой достижения регресса ИМТПО не было выявлено.

Ухудшение функции запирательного аппарата прямой кишки от 4 до 11 баллов оценке по шкале Wexner S., по сравнению с дооперационным периодом было отмечено у 11 (34,15 %) из 41 пациентов, заполнивших анкеты. Из них трое в качестве хирургического лечения перенесли радикальные операции по поводу параректальных абсцессов, а шесть пациентов – иссечение свища прямой кишки.

Результаты лечения инфекции мягких тканей параректальной области у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови и нейтропенией

Влияние фактора нейтропении на результаты лечения ИМТПО было изучено в пилотном исследовании 2016–2018 гг., в которое включено 79 пациентов с ОЗСК. В этой группе пациентов было изучено 95 эпизодов ИМТПО, 74 (77,9 %) из которых развились в период тяжелой нейтропении. Для оценки результатов лечения был проведен анализ подгрупп оперированных и не оперированных пациентов (Таблица 8).

Таблица 8 – Сравнительная эффективность хирургического и консервативного методов лечения ИМТПО в зависимости от наличия нейтропении

Показатель	Нейтрофилы $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, n (%)		Нейтрофилы $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$, n (%)		p*
	хирургическое лечение	консервативно е лечение	хирургическое лечение	консервативно е лечение	
Число эпизодов ИМТПО	8	66	13	8	
Назначение антибиотиков	8 (100)	65 (98,5)	10 (76,9)	5 (62,5)	<0,001
Регресс симптомов воспаления	7 (87,5)	54 (83,1)	13 (100)	7 (87,5)	< 0,001
Формирование абсцесса/свища	0 (0)	9 (13,8)	0 (0)	1 (12,5)	0,27
Прогрессирование ИМТПО	1 (12,5)	2 (3,1)	0 (0)	0 (0)	0,19
Средняя длительность инфекционного эпизода, дни	25,5 (5–54)	15,1 (1–67)	11,2 (1–21)	15,2 (3–27)	0,01
Примечание: * сравниваются распределения частот при наличии и отсутствии нейтропении					

Результатом консервативной антибактериальной терапии ИМТПО в период нейтропении был регресс признаков воспаления в тканях в 83,1 % случаев; в 13,8 %

наблюдений в период восстановления нейтрофилов сформировались абсцессы или свищи, потребовавшие хирургического лечения.

Среди оперированных пациентов с нейтропенией регресс симптомов воспаления был достигнут в 87,5 % случаев. Следует отметить, что в группе пациентов с нейтропенией все операции сочетались с антибактериальной терапией. Длительность антибактериальной терапии в среднем была существенно больше в группе оперированных больных с нейтропенией, чем в группе пролеченных консервативно (в среднем 25 дней против 15, $p = 0,05$).

При анализе факторов, влияющих на частоту излечения и длительность терапии, имела большое значение продолжительность периода нейтропении. С увеличением срока нейтропении более 30 дней статистически значимо ($p < 0,05$) связано увеличение частоты сочетания ИМТПО с другими инфекционными осложнениями (с 25 % до 60 %); бактериемии (12,5 % против 28 %); необходимости модификации антибактериальной терапии (16,7 против 40 %); длительности применения антибиотиков (8,3 против 23,1 дня). Отсутствие эффекта, прогрессирование инфекции отмечено у двоих пациентов с длительностью нейтропении более 30 дней. Однако, ИМТПО не была непосредственной причиной летальных исходов в данном исследовании. (Таблица 9).

Таблица 9 – Результаты лечения ИМТПО в зависимости от продолжительности нейтропении

Показатель	Длительность нейтропении, дни		
	1–14	15–30	> 30
Число эпизодов ИМТПО	24	25	24
Назначение антибактериальной терапии, n	23	25	25
Модификация а/б терапии, n (%)	4 (16,7)*	6 (24)	10 (40)*
Назначение карбапенемов, n (%)	9 (37,5)	12 (48)	13 (52)
Прогрессирование ИМТПО, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (8)
Сочетание ИМТПО с другими инфекциями, n (%)	6 (25)**	15 (60)	13 (52)**
Бактериемия, n (%)	3 (12,5)***	5 (20)	7 (28)***
Средняя длительность антибактериальной терапии, дни	8,3 [#]	12,9	23,1 [#]
Примечание: *, **, ***, # – различие статистически значимо ($p < 0,05$).			

Факторы риска развития рецидивов инфекции мягких тканей параректальной области у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови

Рецидивы ИМТПО развились у 22 (16,67 %) из 132 пациентов, чаще встречались при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) (63,64 %). Повторные эпизоды ИМТПО обычно регистрировались на фоне программной терапии острых лейкозов (73,08 %), чаще на этапе консолидации (38,46 %), чем на других этапах лечения (17,42 %) (отношение рисков [ОР] 2,96; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,19–7,35; $p = 0,031$). Источник инфицирования в первичных и повторных эпизодах был идентичным у 17 (77,27 %) из 22 пациентов с рецидивами. При криптогенных параректальных абсцессах вероятность составила 20 %, если на первом этапе выполнялось только дренирование абсцесса. В то же время после оперативного лечения параректальных свищей рецидивов не отмечалось. Выбор метода лечения анальной трещины (консервативный или хирургический) при первичном эпизоде не влиял на частоту рецидивов ($p = 0,9$).

При изучении вероятности и сроков развития рецидивов ИМТПО было установлено, что на сроке 30 дней после регистрации первичного эпизода ИМТПО вероятность развития повторного эпизода составляет 2,3 %, на сроке 60 дней – 9,2 %, на сроке 90 дней – 12,3 %. После 90 дня вероятность рецидива ИМТПО практически не увеличивается и составляет 16,2 % к 360 дню (Рисунок 6).

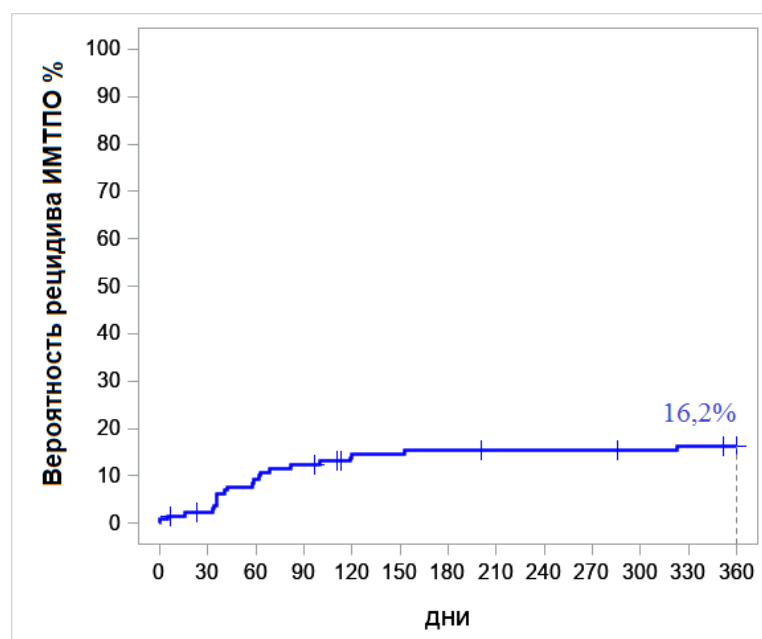


Рисунок 6 – Вероятность развития рецидива ИМТПО

Наибольшая вероятность развития рецидива отмечена при развитии первичного эпизода ИМТПО у пациентов с ОМЛ, не достигших ремиссии. Вероятность развития повторных эпизодов у этих больных составляет 52,6 % (ОР 6,94; 95 % ДИ 2,93–16,66; $p \lll 0,0001$) (Рисунок 7).

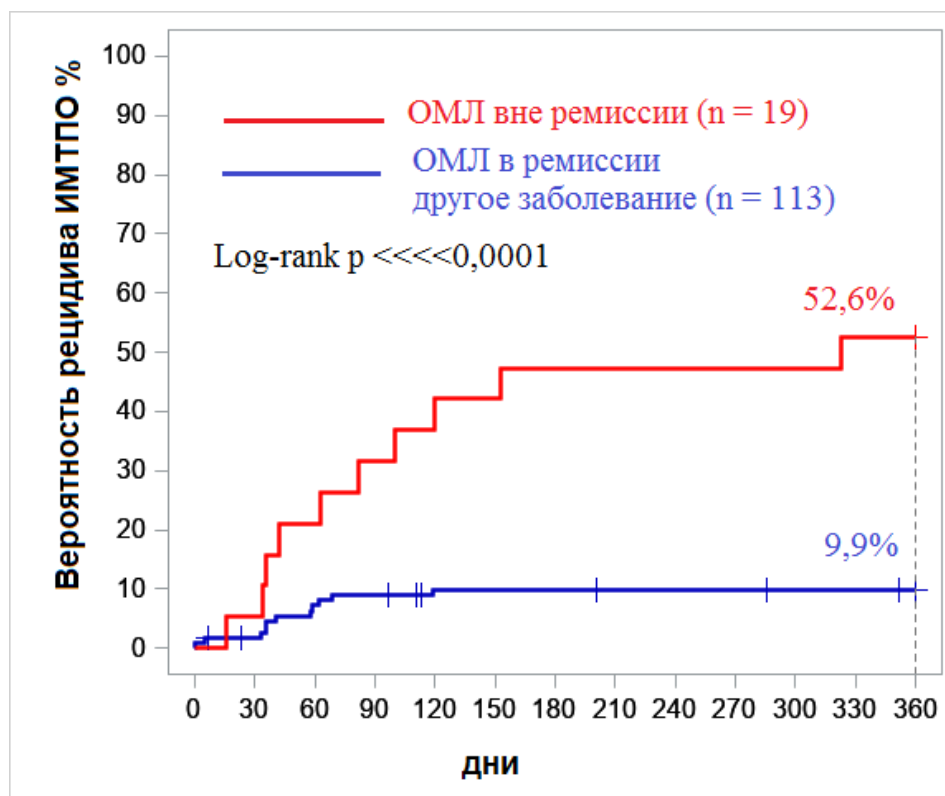


Рисунок 7 – Вероятность развития рецидива ИМТПО в зависимости от варианта гематологического заболевания

На заключительном этапе с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков (Кокса) был проведен многофакторный анализ вероятности развития рецидива ИМТПО. Значимым фактором риска развития рецидива ИМТПО в многофакторной модели явился диагноз ОМЛ вне ремиссии на момент возникновения первичного эпизода (ОР 6,94; 95 % ДИ 2,93–16,66; $p \lll 0,0001$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Факторы, влияющие на развитие рецидивов ИМТПО (многофакторный анализ)

Фактор	ОШ (ДИ 95 %)	P
Диагноз ОМЛ вне ремиссии	6,94 (2,93–16,66)	<0,0001

Результаты лечения инфекции мягких тканей параректальной области на втором этапе проспективного исследования

В результате анализа результатов лечения, а также причин рецидивов ИМТПО на первом этапе исследования в алгоритм диагностики и тактику лечения ИМТПО на втором этапе исследования были внесены следующие изменения:

С целью повышения точности диагностики частота МРТ была увеличена до 33,7% (28/83), что позволило уточнить диагноз в 15,7% случаев.

Из показаний к операции исключили инфильтраты, так как их дренирование при нейтропении было неэффективно. При инфильтратах на фоне нейтропении 3–4 степени (96,97% случаев) применяли исключительно консервативную терапию, обеспечившую регресс ИМТПО в 81,82% эпизодов при медиане длительности 12 дней. В этой группе у 18,18% пациентов сформировались абсцессы, потребовавшие дренирования, а инфекции кровотока развились в 9,09% случаев.

Оперативное лечение параректальных абсцессов и перфораций кишки проводили в срочном порядке, включая периоды нейтропении. Хирургическое лечение в сочетании с антибиотикотерапией проведено в 14 эпизодах, включая 7 сложных форм (супралеваторные, сочетанные абсцессы и поражение смежных органов), из них 6 пациентам выполнены радикальные операции, а 3 пациентам со сложными формами дренирование дополнено наложением сигмостомы (у двоих — с применением вакуумных повязок). Излечение достигнуто у 85,71% (12/14) пациентов.

Алгоритм лечения свищей прямой кишки был пересмотрен: из-за высокого риска рецидивов ИМТПО на втором этапе отказались от консервативной тактики. Учитывая риск вторичного инфицирования послеоперационных ран при химиотерапии и высокую частоту НАС (42,86%), приоритет был отдан двухэтапному лечению. В 7 эпизодах первым этапом устанавливали дренирующую лигатуру, вторым — проводили окончательную ликвидацию свища (иссечение — 4, пластика перемещенным лоскутом — 3). Одноэтапное иссечение свища выполнено лишь в 4 случаях.

При диагностике язв и некрозов кожи перианальной области проводилось консервативное лечение. В 7 (87,5 %) из 8 случаев лечение проводилось в период нейтропении 3-4 степени, инфекции кровотока отмечены в 2 (25 %) случаях. Результатом лечения язв и некрозов была репарация в 5 (62,5 %) из 8 случаев, у остальных пациентов ИМТПО принимала персистирующее течение.

При назначении антибактериальной терапии лихорадящим пациентам с обострениями заболеваний анального канала («другие формы ИМТПО») была

зарегистрирована минимальная длительность инфекционного эпизода – 4,5 дня (диапазон 3–22), и регресс воспаления у всех пациентов.

Сравнение результатов лечения инфекции мягких тканей параректальной области на первом и втором этапах проспективного исследования

Антибактериальная терапия оставалась основным ресурсом лечения при всех видах ИМТПО. Только антибактериальная терапия проводилась в 126 (79,75 %) из 158 эпизодов ИМТПО, включенных в исследование на первом этапе и в 62 (74,7 %) из 83 эпизодов ИМТПО второго этапа.

При анализе эффективности лечения отдельных видов ИМТПО частота излечения существенно не отличалась и была высокой при инфильтратах (84,8 % на первом этапе и 81,8 % на втором этапе); при абсцессах (87,9 % на первом этапе и 85,7 % на втором), а также при других формах ИМТПО – 100 % на обоих этапах лечения. Показатель излечения при свищах был выше на втором этапе исследования (75 % vs 100 %). Неудовлетворительные результаты консервативной терапии как на первом, так и на втором этапе отмечены при терапии поражения кожи перианальной области в виде некрозов или язв. На фоне антибактериальной терапии у этих пациентов достичь контроля инфекции в виде отсутствия инфицирования клетчатки, однако местное поражение имело стойкий характер. Анализ причин неэффективности лечения выявил частые сочетания язвенного поражения с вирусными инфекциями, диареей, а также частой детекцией *P. aeruginosa* (Таблица 11).

Таблица 11 – Сравнение результатов лечения ИМТПО на первом и втором этапах проспективного исследования (1 часть)

Показатель	Инфильтрат		Абсцесс		Некроз		Другие признаки ИМТПО*		Свищ	
	1 этап n = 95	2 этап n = 33	1 этап n = 33	2 этап n = 14	1 этап n = 12	2 этап n = 8	1 этап n = 9	2 этап n = 15	1 этап n = 4	2 этап n = 8
Излечение ИМТПО	78 (84,8)	27 (81,8)	29 (87,9)	12 (85,7)	11 (78,6)	5 (65,2)	9 (100)	15 (100)	3 (75)	8 (100)
Примечание: * – Наличие источника инфицирования («входных ворот инфекции»), без признаков воспаления окружающих тканей, но в сочетании с лихорадкой или инфекцией кровотока и отсутствием других очагов инфекции.										

Частота выполнения срочных оперативных вмешательств при диагностике ИМТПО на первом этапе составила 20,25 % (32/158). На втором этапе исследования этот показатель был ниже – 16,87 % (14/83), что обусловлено исключением из показаний к операции инфильтратов. Кроме того, применение вакуум–терапии на втором этапе исследования позволило добиться быстрой репарации ран при сложных формах ИМТПО.

При диагностике свищей на втором этапе исследования в 60 % случаев лечение было разделено на два этапа: проведение дренирующей лигатуры и плановая радикальная операция. Малоинвазивный лигатурный метод показал стабильную эффективность в профилактике ИМТПО на всех этапах противоопухолевой терапии: частота рецидивов осталась неизменной (16,7% на первом этапе против 16,9% – на втором). Кроме того, число пациентов, отмечающих ухудшение функции анального держания после хирургического лечения, сократилось с 34,15 % на первом этапе до 14,28 % – на втором.

Показатели доступности противоопухолевой терапии на втором этапе были значимо выше, чем на первом. Так, если на первом этапе противоопухолевая терапия была продолжена 59 % пациентов, то на втором этапе проспективного исследование после эпизода ИМТПО противоопухолевая терапия продолжена у 80,28 % пациентов ($p = 0,0029$). Доля пациентов, достигших ремиссии ОЗСК после эпизода ИМТПО, на первом этапе составила 18,94 %, а на втором – 29,58 %. Увеличилась доля пациентов, перенесших алло-ТГСК с 16,67 % на первом этапе до 25,35 % на втором (Таблица 12).

Таблица 12 – Сравнение результатов лечения ИМТПО на первом и втором этапах проспективного исследования (2 часть)

Параметр	Число пациентов	Число пациентов	p
	1 этап, n = 132 n (%)	2 этап, n = 71 n (%)	
Частота рецидивов ИМТПО	22 (16,67 %)	12 (16,9 %)	1,0
Продолжено противоопухолевое лечение	78 (59,09)	57 (80,28)	0,0029
Ауто-ТГСК	—	4 (5,55)	0,01
Алло-ТГСК	22 (16,67)	18 (25,35)	0,095
Достигнута ремиссия после эпизода ИМТПО	25 (18,94)	21 (29,58)	0,11

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Аноректальные осложнения при различных вариантах опухолевых заболеваний системы крови и программах терапии

Вероятность развития заболеваний прямой кишки (ЗПК) к 180 дню от начала терапии составила 22 %. При увеличении срока наблюдения до 1 года, вероятность развития ЗПК достигала 40 %. Вероятность развития анальных трещин в качестве первого аноректального осложнения составила 6,7 % на сроке 180 дней от начала терапии, геморроидальной болезни – 6,0 %, ИМТПО 5,5 %, колита и проктита – 1,6 %, заболеваний перианальной кожи – 1,0 %, прочих заболеваний – 1,3 %

Вероятность развития ИМТПО к 180 дню была существенно выше у пациентов с острыми лейкозами (ОМЛ 11 %, ОЛЛ 10 %), чем у пациентов с НХЛ (2 %) и ММ (1 %) ($p = 0,0007$). При анализе вероятности развития ИМТПО в точке наблюдения 360 дней от начала терапии было установлено, что этот показатель возрастал только у пациентов с ОМЛ и составил 21% (Рисунок 8).

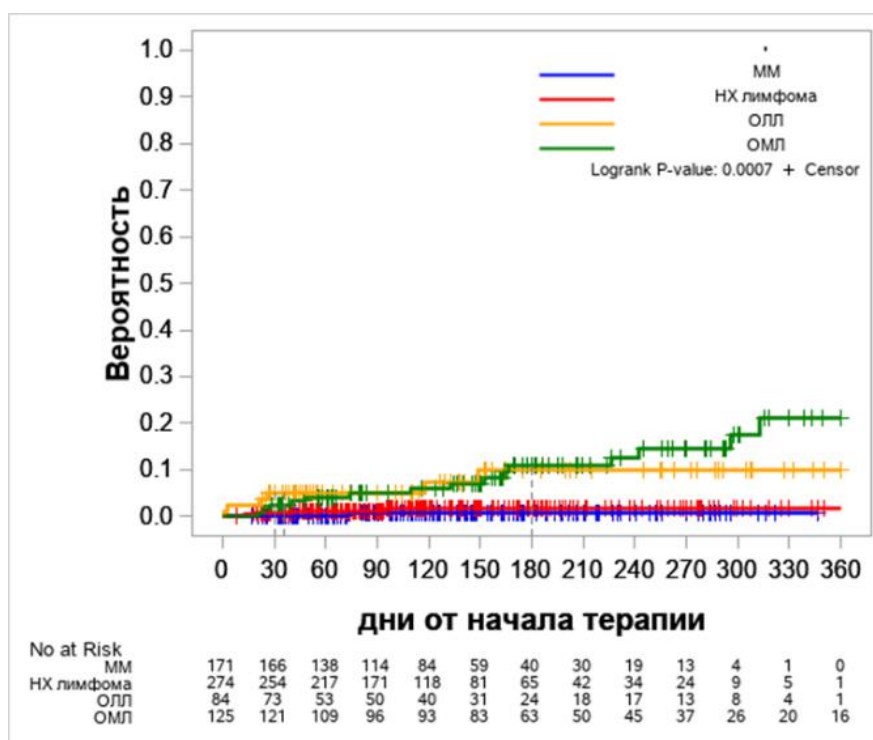


Рисунок 8 – Вероятность развития инфекции мягких тканей параректальной области при различных вариантах опухолевых заболеваний системы крови

Значимое увеличение вероятности развития как инфекционных, так и неинфекционных ЗПК наблюдалось при использовании антрациклиновых антибиотиков, цитарабина и метотрексата. Увеличение вероятности развития ЗПК отмечалось в разные сроки от начала терапии: для антрациклиновых антибиотиков — после 30-го дня от начала терапии, для цитарабина — после 60-го, для метотрексата — после 90-го дня.

В случае применения антрациклиновых антибиотиков вероятность развития ЗПК составила 33 % к 180-му дню терапии, а без их использования — 18 % (ОР 2,0; 95% ДИ 1,45–2,90; $p = 0,0004$) (Рисунок 9).

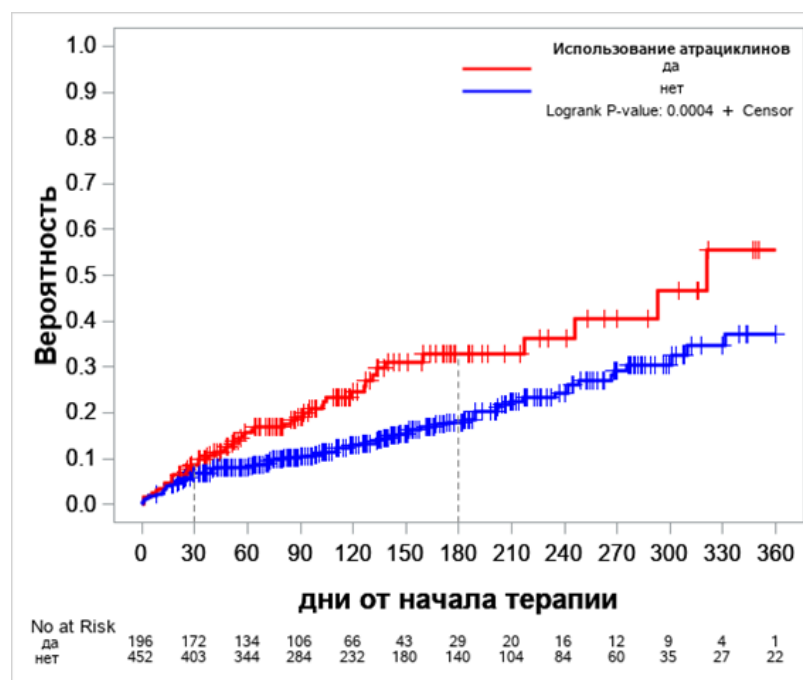


Рисунок 9 – Вероятность развития заболеваний прямой кишки при терапии с использованием антрациклиновых антибиотиков

В случае применения цитарабин-содержащих режимов вероятность развития ЗПК к 180-му дню составила 32 %, в то время как при лечении без цитарабина — 20 % (ОР 1,8; 95% ДИ 1,24–2,59; $p = 0,0112$) (Рисунок 10).



Рисунок 10 – Вероятность развития заболеваний прямой кишки при терапии с использованием цитарабина

При использовании метотрексата в схеме противоопухолевой терапии вероятность развития ЗПК к 180-му дню составила 58 % по сравнению с 22 % у пациентов, не получавших метотрексат (ОР 2,4; 95% ДИ 1,04–5,37; $p = 0,0196$) (Рисунок 11).

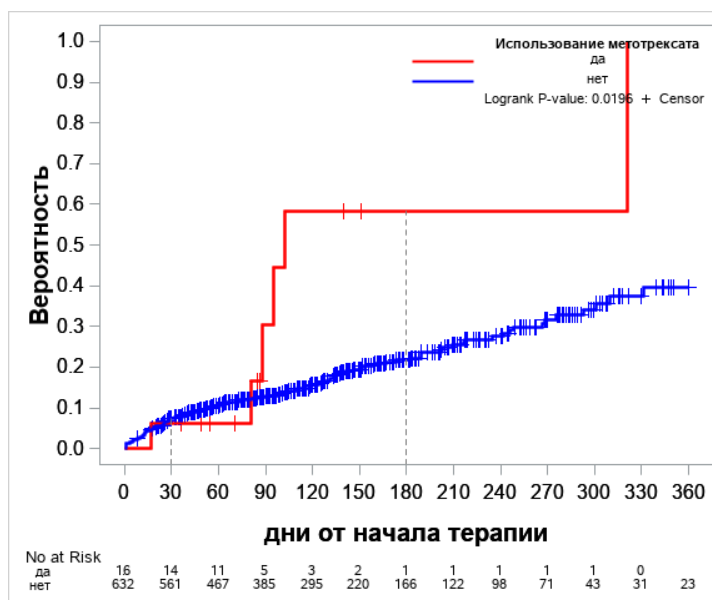


Рисунок 11 – Вероятность развития заболеваний прямой кишки при терапии с использованием метотрексата

ВЫВОДЫ

1. Разработанная классификация систематизирует клинические формы инфекции мягких тканей параректальной области у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови и депрессиями кроветворения, выделяя абсцессы, инфильтраты, некрозы, свищи, а также обострения заболеваний анального канала, протекающие на фоне нейтропении с лихорадкой и/или бактериемией. Доказано, что ведущим фактором, определяющим клиническую форму осложнения, является количество лейкоцитов: формирование абсцессов происходит при значимо более высоком уровне лейкоцитов (медиана $2,12 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,0001$) по сравнению с инфильтратами ($0,54 \times 10^9/\text{л}$), некрозами ($0,74 \times 10^9/\text{л}$) и обострениями заболеваний анального канала с фебрильными и септическими осложнениями ($0,20 \times 10^9/\text{л}$).
2. Установлено, что этиологическая структура инфекции мягких тканей параректальной области представлена микробными ассоциациями с преобладанием грамотрицательной флоры семейства *Enterobacteriaceae* (67 %), преимущественно за счет штаммов *Escherichia coli* (43 %) и *Klebsiella* spp. (15 %). Выявлена специфическая связь микробиологического профиля с формой поражения: частота детекции *Pseudomonas aeruginosa* при язвенно-некротических процессах достигает 22 %, что значимо выше ($p = 0,0033$), чем при иных формах инфекции мягких тканей параректальной области (2–4 %). Развитие инфекций кровотока возможно при любом виде локального поражения, при этом ведущая роль в их патогенезе принадлежит грамотрицательным бактериям: *Escherichia coli* (36 %), *Klebsiella* spp. (21 %) и *Pseudomonas aeruginosa* (18 %).
3. Определены два основных патогенетических механизма развития инфекции мягких тканей параректальной области, частота регистрации которых достоверно зависит от наличия или отсутствия нейтропении ($p < 0,0001$). При нейтропении доминировал механизм инфицирования через нарушенные тканевые барьеры (75 %), где «входными воротами» в большинстве случаев являлись анальные трещины (62,9 %) или язвы и эрозии перианальной кожи (12,1 %). У пациентов без нейтропении преобладал альтернативный, криптогландулярный механизм (66,7 %), реализующийся посредством вовлечения крипт анального канала (28,6 %) или наличия параректальных свищей (38,1 %). Таким образом, наличие нейтропении кардинально меняет ведущий путь инфицирования.
4. Установлено, что нейтропения является ключевым фактором, определяющим тяжесть течения инфекции мягких тканей параректальной области и риск развития сепсиса. У пациентов с нейтропенией по сравнению с группой без дефицита нейтрофилов

достоверно чаще формируются инфильтраты (73,3 % против 30,9 %; $p < 0,0001$), в 9 раз выше риск развития инфекций кровотока (18 % против 2 %; $p = 0,0044$), а также значительно чаще регистрируются коинфекции: сочетание инфекции мягких тканей параректальной области с другими инфекционными осложнениями достигает 56,9 % по сравнению с 35,7 % в группе без дефицита нейтрофилов ($p = 0,05$).

5. Определено, что значимым фактором риска развития инфекции мягких тканей параректальной области является включение в протоколы противоопухолевой терапии антрациклиновых антибиотиков (ОР 2,0; 95 % ДИ 1,45–2,90; $p = 0,0004$), цитарабина (ОР 1,8; 95 % ДИ 1,24–2,59; $p = 0,012$) и метотрексата (ОР 2,4; 95 % ДИ 1,04–5,37; $p = 0,019$). Мультивариантный анализ показал, что наиболее значимым предиктором рецидивирующего течения инфекции мягких тканей параректальной области является диагноз острый миелоидный лейкоз вне ремиссии на момент первичного эпизода (ОР 6,94; 95 % ДИ 2,93–16,66; $p < 0,0001$). В данной группе риск рецидива достигает максимальных значений – 52,6 %.

6. Доказано, что максимальная эффективность терапии обеспечивается дифференцированным подходом к выбору тактики в зависимости от клинической формы инфекции мягких тканей параректальной области. Консервативная стратегия является оптимальной при инфильтратах (излечение в 82 % случаев) и обострениях заболеваний анальной области, сопровождающихся лихорадкой или бактериемией (100 %). Хирургическое вмешательство высокоэффективно при абсцессах (86 %) и свищах (75 %), однако абсолютно не показано при инфильтративных формах. Установлено, что пролонгированная нейтропения (более 30 суток) выступает критическим фактором, снижающим результативность лечения ($p < 0,05$). Оптимизация тактики – за счет исключения необоснованных операций, внедрения двухэтапного лечения свищей и применения вакуумной терапии – позволила значимо увеличить долю пациентов (с 59 % до 79,1 %; $p = 0,0029$), способных продолжить специфическое противоопухолевое лечение в регламентированные сроки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Инфекцию мягких тканей параректальной области следует считать клинически доказанной при наличии специфических признаков: воспалительного инфильтрата, абсцесса, свища прямой кишки, – определяемых клинически или по данным магнитно-резонансной томографии. Частота выявления этих признаков 91,8 %.

2. У пациентов с нейтропенией поражения кожи в виде некрозов или язв, а также любое обострение заболеваний анального канала необходимо рассматривать как потенциальный источник инфекции.
3. Клиническую форму инфекции мягких тканей параректальной области следует оценивать как при физикальном осмотре, так и при осмотре с использованием объективных методов визуализации. Использование магнитно-резонансной томографии уточняет данные клинического осмотра в 15,5 % случаев, а при диагностике сложных форм инфекции мягких тканей параректальной области – в 86 %.
4. Аноректальную боль следует считать ключевым, но неспецифическим признаком инфекции мягких тканей параректальной области (встречаемость 96,6 %). Такие признаки, как гипертермия, повышение септических маркеров, бактериемия, необходимо интерпретировать с учетом общей клинической ситуации и обязательного исключения других очагов инфекции.
5. Для определения стратегии антибактериальной терапии и своевременного выявления полирезистентной флоры у пациентов с нейтропенией необходимо обеспечить комплексный микробиологический контроль, включающий: регулярный забор мазков из прямой кишки, а также мазков или биоптатов с раневых поверхностей, и обязательное исследование гемокультуры при подъеме температуры тела до 38 °С и выше. При выявлении инфекции мягких тканей параректальной области и обнаружении идентичных возбудителей в прямой кишке и крови, инфекции мягких тканей параректальной области следует расценивать как первичный источник сепсиса.
6. Верификация инфекции мягких тканей параректальной области у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови, а также у пациентов с нейтропенией другой этиологии является показанием к срочному началу антибактериальной терапии. В качестве стартовой терапии следует использовать препараты, активные против грамотрицательных и анаэробных бактерий. У пациентов с сепсисом, с колонизацией или предшествующей инфекцией полирезистентными бактериями – карбапенемы с антипсевдомонадной активностью. Модификацию антибактериальной терапии проводить согласно клиническим данным и результатам микробиологических исследований.
7. При выявлении перфорации прямой кишки, абсцессов или очагов деструкции клетчатки у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови показано срочное оперативное дренирование. Наличие нейтропении не является противопоказанием, откладывать операцию до восстановления показателей кроветворения нецелесообразно. Хирургическое лечение следует проводить на фоне антибактериальной терапии, начатой до

операции и продолжающейся до стойкой нормотермии и регресса местных признаков воспаления.

8. При отсутствии клинического эффекта от антибактериальной терапии инфильтрата перианальной области показано проведение МРТ органов малого таза. Если по данным исследования МР-признаки полостных образований, свища или перфорации прямой кишки отсутствуют, хирургическое вмешательство нецелесообразно. В таких случаях рекомендована коррекция антибактериальной терапии на основании результатов микробиологического мониторинга. Попытки оперативного дренирования инфильтрата (при отсутствии сформированной полости) неэффективны и противопоказаны, так как не приводят к санации очага и могут ухудшить локальный статус.

9. Учитывая рецидивы инфекции, связанные со вторичным инфицированием послеоперационных ран, оперативное лечение хронических анальных трещин следует выполнять после достижения ремиссии инфекции мягких тканей параректальной области и окончания основных этапов противоопухолевого лечения.

10. При диагностике свищей прямой кишки у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови следует отказаться от консервативной наблюдательной тактики в пользу активного хирургического лечения с целью предотвращения рецидивов инфекции мягких тканей параректальной области. Предпочтительным является двухэтапный метод: на первом этапе (в период цитостатической терапии) выполняется установка дренирующей лигатуры, а радикальная операция проводится вторым этапом – после завершения основного лечения заболевания системы крови.

11. Наложение колостомы пациентам с инфекцией мягких тканей параректальной области показано при наличии следующих факторов: обширной зоны поражения, нейтропении, наличии клинико-лабораторных признаков сепсиса и общего тяжелого состояния пациента.

12. Рекомендуется использование вакуум-терапии в качестве безопасного и эффективного метода в составе комплексного лечения обширных послеоперационных ран у пациентов с нейтропенией.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Штыркова, С. В. Хирургическое лечение ректовагинальных и экстрасфинктерных свищей прямой кишки у гематологических больных / С. В. Штыркова, Г. Г. Ходжаев, А. А. Мудров [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2025. — Т. 70, № 3. — С. 374–382.

2. Штыркова, С. В. Этиология, клинические проявления и профилактика перианальной инфекции у больных опухолевыми заболеваниями системы крови / С. В. Штыркова, Ю. А. Чабаева, С. М. Куликов [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2024. — Т. 69, № 4. — С. 410–422.
3. Штыркова, С. В. Диагностика и лечение сложных форм острого парапроктита у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови / С. В. Штыркова, О. А. Соболева, К. Р. Сабиров [и др.] // Колопроктология. — 2024. — Т. 23, № 1 (87). — С. 117–128.
4. Штыркова, С. В. Факторы риска развития рецидивов перианальных инфекционных осложнений у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови: результаты одноцентрового проспективного исследования / С. В. Штыркова, Ю. А. Чабаева, С. М. Куликов [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2024. — Т. 17, № 2. — С. 204–212.
5. Штыркова, С. В. Особенности перианальных инфекционных осложнений у больных гранулоцитопенией и опухолевыми заболеваниями системы крови / С. В. Штыркова, Г. А. Клясова, С. Р. Карагюлян [и др.] // Колопроктология. — 2020. — Т. 19, № 4 (74). — С. 10–31.
6. Штыркова, С. В. Перианальные инфекционные поражения как проявления гемобластоза и апластической анемии / С. В. Штыркова, С. Р. Карагюлян, Э. Г. Гемджян, К. И. Данишян // Колопроктология. — 2019. — Т. 18, № 4 (70). — С. 116–129.
7. Штыркова, С. В. Поражение анального канала при диффузной В-клеточной лимфоме / С. В. Штыркова, А. У. Магомедова, А. М. Ковригина [и др.] // Колопроктология. — 2018. — № 1 (63). — С. 74–80.
8. Штыркова, С. В. Перианальная инфекция у больных гемобластозами: факторы риска и возможности профилактики / С. В. Штыркова, Г. А. Клясова, К. И. Данишян [и др.] // Терапевтический архив. — 2016. — Т. 88, № 7. — С. 72–77.
9. Штыркова, С. В. Хирургическое лечение перианальных инфекционных осложнений в онкогематологической клинике / С. В. Штыркова, С. Р. Карагюлян, К. И. Данишян [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2015. — Т. 8, № 3. — С. 337–342.
10. Штыркова, С. В. Опыт лечения перианальной инфекции у онкогематологических больных / С. В. Штыркова, С. Р. Карагюлян, А. М. Кременецкая [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2009. — Т. 54, № 4. — С. 32–35.
11. Штыркова, С. В. Инфекции мягких тканей перианальной области у больных опухолевыми заболеваниями системы крови / С. В. Штыркова, К. И. Данишян //

Гематология и трансфузиология. – 2024. – Т. 69, № 1. – С. 52-65. – DOI 10.35754/0234-5730-2024-69-1-52-65. – EDN EGIUGK

12. Острый парапроктит (K61, K61.0, K61.1, K61.2, K61.3, K61.4), взрослые, дети / Ю. А. Шелыгин, С. И. Ачкасов, М. А. Аксельров [и др.] // Колопроктология. – 2025. – Т. 24, № 1(91). – С. 10-19. – DOI 10.33878/2073-7556-2025-24-1-10-19. – EDN ZWIDRB.

13. Штыркова, С. В. Периаанальные инфекционные осложнения у пациентов с гематологическими заболеваниями / С. В. Штыркова, Г. А. Клясова, К. И. Данишян // Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови : Практическое руководство. – Москва: Издательский дом "Практика", 2024. – С. 135-142. – EDN BWDRBH.

14. Клясова, Г. А. Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений у пациентов с гематологическими заболеваниями / Г. А. Клясова, С. В. Штыркова // Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови: Практическое руководство. – Москва: Издательский дом "Практика", 2024. – С. 69-95. – EDN ZPWJCO

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Алло-ТГСК	трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
Ауто-ТГСК	трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток
БЛРС	бета-лактамазы расширенного спектра
ГКС	глюкокортикостероиды
ДИ	доверительный интервал
ИМТПО	инфекция мягких тканей параректальной области
ЗПК	заболевания прямой кишки
КТ	компьютерная томография
ММ	множественная миелома
МРТ	магнитно-резонансная томография
НАС	недостаточность анального сфинктера
НХЛ	неходжкинская лимфома
ОЗСК	опухолевые заболевания системы крови
ОЛЛ	острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ	острый миелоидный лейкоз
ОР	отношение рисков
ОШ	отношение шансов
CMV	цитомегаловирус (Cytomegalovirus)
HHV6	герпесвирус 6-го типа (Human Herpesvirus 6)