



КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL TRIALS

Факторы риска развития рецидивов периаанальных инфекционных осложнений у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови: результаты одноцентрового проспективного исследования

Risk Factors for Relapses of Perianal Infectious Complications in Patients with Hematological Malignancies: Results of a Single-Center Prospective Trial

С.В. Штыркова, Ю.А. Чабеева, С.М. Куликов,
К.И. Данишян, Е.Н. Паровичникова

SV Shtyrkova, YuA Chabaeva, SM Kulikov, KI Danishyan,
EN Parovichnikova

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

National Research Center for Hematology,
4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель. Изучить факторы риска развития рецидивов периаанальной инфекции (ПИ) у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови.

Aim. To study risk factors for relapses of perianal infection (PI) in patients with hematological tumors.

Материалы и методы. В настоящее время одноцентровое проспективное клиническое исследование (2016–2020 гг.) включены все пациенты с опухолевыми заболеваниями системы крови, поступившие в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, у которых на любом этапе противоопухолевой терапии развились эпизоды ПИ. Влияние отдельных факторов на вероятность развития рецидивов периаанальных инфекционных осложнений оценивали на основании анализа распределения клинических характеристик в группах пациентов, имевших один и несколько эпизодов ПИ.

Materials & Methods. This single-center prospective clinical trial (2016–2020) enrolled all oncohematological patients at the National Research Center for Hematology who developed PI at various stages of chemotherapy. To assess the impact of some factors on relapsing perianal infectious complications, the distribution of clinical characteristics in groups of patients with single or multiple PI episodes was analyzed.

Результаты. Всего изучено 158 эпизодов у 132 пациентов; мужчин было 64, женщин — 68, медиана возраста составила 40 лет (диапазон 18–77 лет). Рецидивы ПИ развились у 22 (16,67 %) пациентов, чаще встречались при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) (63,64 %). Повторные эпизоды ПИ 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; $p = 0,031$). Вероятность развития рецидивов ПИ составляла 16,2 % при сроке наблюдения 360 дней от даты первого эпизода и была выше у пациентов с ОМЛ (24,3 %). При развитии первого эпизода ПИ у пациентов с ОМЛ вне ремиссии вероятность рецидивов ПИ значительно увеличилась и составила 52,6 %. При криптогенных параанальных абсцессах она составила 20 %, если на первом этапе выполнялось только дренирование абсцесса. В то же время после оперативного лечения параанальных свищей рецидивов не отмечалось. К факторам риска развития повторных эпизодов ПИ по результатам однофакторного анализа отнесены диагноз ОМЛ (ОР 2,94; 95% ДИ 1,14–7,62; $p = 0,032$) и отсутствие ремис-

Results. The trial addressed 158 PI episodes in 132 patients; there were 64 men and 68 women, the median age was 40 years (range 18–77 years). PI relapses were identified in 22 (16.67 %) patients, with a higher incidence in acute myeloid leukemia (AML) patients (63.64 %). Recurrent PI episodes were usually registered on program therapy of acute leukemias (73.08 %), more often at consolidation stage (38.46 %) than at other stages of treatment (17.42 %) (hazard ratio [HR] 2.96; 95% confidence interval [95% CI] 1.19–7.35; $p = 0.031$). With the follow-up of 360 days from the first episode, the probability of PI relapses was 16.2 %, and it was higher in AML patients (24.3 %). In non-remission AML patients having the first PI episode, the probability of PI relapses considerably increased and accounted for 52.6 %. In case of cryptogenic pararectal abscesses, it was 20 %, if solely abscess drainage was performed at the first stage. However, no relapses were registered after the surgical treatment of pararectal fistulas. The risk factors for recurrent PI, as was shown by univariate analysis, were AML diagnosis (HR 2.94; 95% CI 1.14–7.62; $p = 0.032$) and the lack of remission of hematological tumor by the time of the first PI episode (HR 2.98; 95% CI 1.13–7.90; $p = 0.034$). By multivariate analysis, the significant risk factor was non-remission AML diagnosis by the time of the first PI episode (HR 6.94; 95% CI 2.93–16.66; $p < 0.0001$).

сии гематологической опухоли ко времени регистрации первого эпизода ПИ (ОР 2,98; 95% ДИ 1,13–7,90; $p = 0,034$). При многофакторном анализе значимым фактором риска оказался диагноз ОМЛ вне ремиссии ко времени регистрации первого эпизода ПИ (ОР 6,94; 95% ДИ 2,93–16,66; $p < 0,0001$).

Заключение. Значимым фактором риска развития рецидивов ПИ служит диагноз ОМЛ вне ремиссии ко времени регистрации первого эпизода инфекции. Вероятность развития рецидивов перианальных инфекционных осложнений у этой категории пациентов максимальная и составляет 52,6 %. С целью профилактики рецидивов ПИ у пациентов с криптогенными параректальными абсцессами дренирование абсцессов необходимо сочетать с плановым оперативным лечением свищей прямой кишки.

Ключевые слова: острый парапроктит, перианальная инфекция, абсцесс, острый лейкоз, нейтропения, опухоли системы крови.

Получено: 1 ноября 2023 г.

Принято в печать: 16 марта 2024 г.

Для переписки: Светлана Витальевна Штыркова, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(916)136-04-21; e-mail: sv-styrkova@mail.ru

Для цитирования: Штыркова С.В., Чабаяева Ю.А., Куликов С.М., Данишян К.И., Паровичникова Е.Н. Факторы риска развития рецидивов перианальных инфекционных осложнений у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови: результаты одноцентрового проспективного исследования. Клиническая онкогематология. 2024;17(2):204–12.

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-204-212

Conclusion. The significant risk factor for PI relapses is non-remission AML diagnosis by the time of the first infectious episode. This category of patients shows the maximal probability of relapsing perianal infectious complications, which is 52.6 %. To prevent PI relapses in patients with cryptogenic pararectal abscesses, abscess drainage should be combined with scheduled surgery of anal fistulas.

Keywords: acute perianal abscess, perianal infection, abscess, acute leukemia, neutropenia, hematological tumors.

Received: November 1, 2023

Accepted: March 16, 2024

For correspondence: Svetlana Vitalevna Shtyrkova, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(916)136-04-21; e-mail: sv-styrkova@mail.ru

For citation: Shtyrkova SV, Chabaeva YuA, Kulikov SM, Danishyan KI, Parovichnikova EN. Risk Factors for Relapses of Perianal Infectious Complications in Patients with Hematological Malignancies: Results of a Single-Center Prospective Trial. Clinical oncohematology. 2024;17(2):204–12. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-204-212

ВВЕДЕНИЕ

Отличительная особенность аноректальных абсцессов заключается в их рецидивирующем течении. Частота рецидивов у пациентов с сохранным иммунитетом составляет 3–5 % [1]. У пациентов с опухолями системы крови этот показатель достигает 20–31 % [2–4], а при нейтропении — 73,7 % [2].

Следует отметить, что в настоящее время благодаря применению антибиотиков широкого спектра атрибутивная летальность при перианальной инфекции (ПИ) существенно снизилась и составляет менее 5 % [3–8]. В то же время частота рецидивов остается неизменно высокой [2–4]. Высокая частота рецидивов ПИ создает препятствия для реализации программ противоопухолевой терапии и служит фактором, негативно влияющим на результаты лечения больных с гематологическими злокачественными опухолями [2–4].

Таким образом, изучение факторов риска рецидивов ПИ — важная задача сопроводительного лечения опухолевых заболеваний системы крови.

Цель исследования — изучить факторы риска развития рецидивов ПИ у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее одноцентровое проспективное клиническое исследование были включены все пациенты с опухолями системы крови и ПИ, получавшие лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с января 2016 г. по декабрь 2020 г. Наличие ПИ оценивали клинически и с помощью МРТ. Клиническими признаками ПИ считали аноректальную боль, гипертермию, изменения параректальной клетчатки в виде инфильтрата, абсцесса или свища. К МРТ-признакам ПИ относилось наличие отека, полостей в параректальной клетчатке, дефектов стенки прямой кишки и свищевых ходов. При рассмотрении ПИ как источника сепсиса учитывали наличие очага инфекции в перианальной области и видовое соответствие микроорганизмов, выделенных из прямой кишки и крови. Рецидивом считали появление любого из признаков ПИ после достижения излечения в предыдущем эпизоде.

Для выполнения задач настоящего исследования изучали распределение демографических и клинических характеристик в группах пациентов, имевших один и несколько эпизодов ПИ. Кроме того, анализу подвергнуты клинические особенности первичных и повторных эпизодов ПИ.

В качестве возможных факторов риска развития рецидивов ПИ изучали такие параметры, как пол, возраст, вариант гематологической опухоли, наличие ремиссии, этап противоопухолевой терапии, наличие нейтропении, заболевания анального канала и вариант лечения (консервативное или хирургическое) первичного эпизода ПИ. Нейтропенией считали уменьшение количества гранулоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или лейкоцитов менее $1 \times 10^9/\text{л}$. Показанием к консервативному лечению ПИ служили инфильтративные формы воспаления. Консервативный подход включал антибактериальную терапию инфекционного эпизода и последующее лечение заболеваний анального канала, а также кожи перианальной области. Абсцесс был показанием к хирургическому дренированию. При наличии свища прямой кишки выполняли оперативное рассечение свищевого хода или наложение дренирующей лигатуры в зависимости от его расположения. Такой выбор оперативных вмешательств был связан с продолжающейся противоопухолевой терапией у большинства пациентов. Сроки наблюдения за пациентами от времени диагностики первичного эпизода ПИ колебались от 2 мес. до 5 лет.

Статистический анализ

Для статистической обработки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики, частотного и событийного анализов. Для проверки гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения использовался анализ таблиц сопряженности. Для оценки значимости применялся двусторонний критерий Фишера для таблиц 2x2 и критерий χ^2 для таблиц большей размерности, в качестве меры связи — отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ).

Вероятность и срок возникновения повторных эпизодов ПИ оценивали с помощью методов событийного анализа. Для оценки распределений применяли метод Каплана—Мейера, а для определения статистической значимости различий в группах — логранговый тест. Влияние факторов на распределение целевого признака определяли с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса с указанием в качестве меры связи отношения рисков (ОР) с соответствующим 95% ДИ.

При анализе вероятности развития рецидивов ПИ за стартовую точку отсчета временных интервалов была принята дата возникновения первого эпизода, если информация об исследуемом факторе была известна на момент его диагностики. При анализе вероятности возникновения повторного эпизода в зависимости от факторов, информация о которых не была известна ко времени диагностики первого эпизода (последующее плановое хирургическое лечение), применялся ландмарк-анализ. За стартовую точку (точку ландмарк) была принята дата планового хирургического лечения у тех пациентов, у которых оно было выполнено. У остальных больных за стартовую точку была принята медиана времени до проведения планового хирургического лечения.

Пациенты, у которых повторные эпизоды ПИ отсутствовали, были цензурированы по дате смерти (если

Таблица 1. Характеристика пациентов с перианальной инфекцией ($n = 132$)

Показатель	Число пациентов, n (%)
Пол	
Мужчины	64 (48,5)
Женщины	68 (51,5)
Возраст	
< 40 лет	66 (50,0)
≥ 40 лет	66 (50,0)
Вариант заболевания	
Острый миелоидный лейкоз	55 (41,7)
Острый лимфобластный лейкоз	18 (13,6)
Неходжкинские лимфомы	26 (19,7)
Лимфома Ходжкина	10 (7,6)
Множественная миелома	9 (6,8)
Апластическая анемия	9 (6,8)
Другие*	5 (3,8)

* Хронический миелоидный лейкоз ($n = 2$), хронический лимфолейкоз ($n = 1$), волосатоклеточный лейкоз ($n = 2$).

она зафиксирована в течение 360 дней после первого эпизода). Пациенты, пережившие 360 дней, рассматривались как цензурированные со временем наблюдения 360 дней от даты диагностики первого эпизода ПИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 132 пациента, у 22 (16,67 %) из них диагностировано 2 и более эпизодов ПИ. Всего за время наблюдения проанализировано 158 эпизодов ПИ, из них 132 первичных и 26 повторных. Характеристика пациентов с ПИ ко времени диагностики первого эпизода представлена в табл. 1. Следует отметить, что распределение пациентов по полу было сходным: 48,48 % мужчин и 51,52 % женщин. Медиана возраста составила 40 лет (диапазон 18–77 лет). Наибольшее число пациентов в исследовании было с острыми лейкозами (острый миелоидный лейкоз [ОМЛ] — 41,7 %, острый лимфобластный лейкоз [ОЛЛ] — 13,6 %) и неходжкинскими лимфомами (19,7 %).

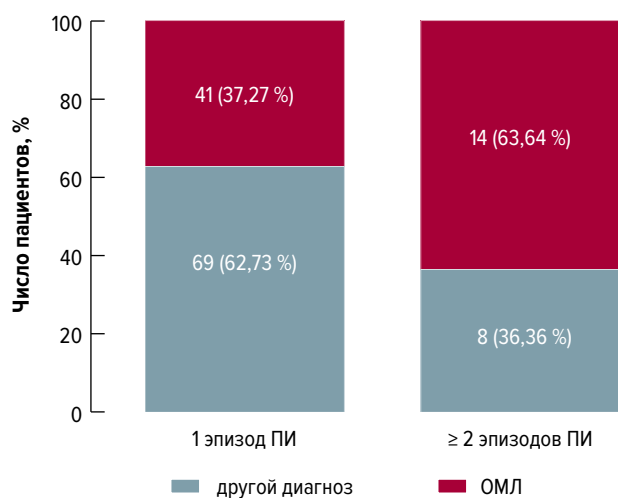
Первой задачей исследования был анализ распределений демографических и клинических характеристик пациентов с одним и несколькими эпизодами ПИ (табл. 2). Доля пациентов с ОМЛ в группе с повторными эпизодами составила 63,6 % и была статистически значимо выше, чем среди больных с 1 эпизодом — 37,3 % ($p = 0,032$) (рис. 1). Противоопухолевая терапия проводилась всем пациентам в группе с рецидивами ПИ, а в группе без рецидивов этот показатель составил 85,5 %. Доля пациентов, у которых достигнута ремиссия гематологической опухоли на момент диагностики ПИ, была значимо ниже в группе с рецидивами ПИ (31,8 %) по сравнению с группой без рецидивов (58,2 %) ($p = 0,034$). Статистически значимыми факторами риска развития повторных эпизодов ПИ по результатам однофакторного анализа были ОМЛ (ОР 2,94; 95% ДИ 1,14–7,62; $p = 0,032$) и отсутствие ремиссии гематологической опухоли ко времени диагностики ПИ (ОР 2,98; 95% ДИ 1,13–7,90; $p = 0,034$).

Таблица 2. Факторы, влияющие на развитие рецидивов перианальной инфекции у пациентов с опухолями системы крови (однофакторный анализ)

Параметр	1 эпизод ПИ (n = 110), n (%)	≥ 2 эпизодов ПИ (n = 22), n (%)	ОШ (ДИ 95 %)	p
Пол				
Мужчины	52 (47)	12 (54,55)	0,75 (0,30–1,87)	0,640
Женщины	58 (53)	10 (45,45)		
Возраст*				
< 40 лет	54 (49,09)	12 (54,55)	0,80 (0,32–2,01)	0,820
≥ 40 лет	56 (50,91)	10 (45,45)		
Вариант заболевания				
Острый миелоидный лейкоз	41 (37,27)	14 (63,64)	Референтная группа	
Острый лимфобластный лейкоз	15 (13,64)	3 (13,64)	0,58 (0,15–2,33)	0,540
Неходжкинские лимфомы	24 (21,82)	2 (9,09)	0,24 (0,05–1,17)	0,077
Лимфома Ходжкина	10 (9,09)	0	Не оценивали	0,1023
Множественная миелома	7 (6,36)	2 (9,09)	0,37 (0,042–3,19)	0,6725
Апластическая анемия	8 (7,27)	1 (4,55)	0,84 (0,16–4,51)	1,000
Другие гематологические опухоли	5 (4,5)	0	Не оценивали	0,330
Статус заболевания*				
Ремиссия	64 (58,18)	7 (31,82)	2,98 (1,13–7,90)	0,034
Вне ремиссии	46 (41,82)	15 (68,18)		
Противоопухолевая терапия*				
Да	94 (85,46)	22 (100)	Не оценивали	0,0725
Нет	16 (14,54)	0		
Вариант источника инфицирования при первичном эпизоде ПИ*				
Анальная трещина	61 (55,45)	12 (54,55)	Референтная группа	
Крипта анального канала/свищ	37 (33,64)	8 (36,36)	1,1 (0,41–2,94)	1,000
Язва/эрозии кожи перианальной области	12 (10,91)	2 (9,1)	0,85 (0,17–4,28)	1,000

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОШ — отношение шансов; ПИ — перианальная инфекция.

* Наличие фактора оценивалось при первичном эпизоде ПИ.

**Рис. 1.** Распределение пациентов с ОМЛ в группах без рецидивов и с рецидивами перианальной инфекции

ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ПИ — перианальная инфекция.

Fig. 1. Distribution of AML patients in the groups with and without relapses of perianal infection

ОМЛ — acute myeloid leukemia; ПИ — perianal infection.

Результаты анализа клинических характеристик первичных и повторных эпизодов ПИ представлены в табл. 3. Основная часть как первичных, так и повторных эпизодов ПИ зафиксирована в период проведения противоопухолевой терапии (64,39 и 80,77 % соответственно). Рецидивы ПИ обычно развивались

на фоне противоопухолевой терапии острых лейкозов (73,08 %), чаще на этапе консолидации (38,46 %) (ОШ 2,96; 95% ДИ 1,19–7,35; $p < 0,031$) (рис. 2).

Развитие первичных эпизодов ПИ отмечалось как при выполнении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), так и аутоТГСК. Рецидивы ПИ зафиксированы только у больных с аллоТГСК. Большинство первичных (71,21 %) и повторных (84,62 %) эпизодов ПИ возникло на фоне нейтропении. Инфекции кровотока чаще сопровождали рецидивы ПИ в сравнении с первичными эпизодами (26,92 vs 16,67 %).

Самыми частыми клиническими проявлениями ПИ были воспалительные инфильтраты (64,4 % при первичных эпизодах и 50 % — при повторных) и абсцессы (19,7 и 26,9 % соответственно).

При анализе источников инфицирования обнаружены два основных механизма развития ПИ: проникновение инфекции через нарушенные тканевые барьеры (повреждения кожи или слизистой) либо через протоки желез анального канала (криптогландулярный механизм).

Преобладали пути инфицирования, связанные с повреждением кожи перианальной области или анального канала. Анальные трещины были входными воротами инфекции в 55,3 % первичных эпизодов ПИ и в 38,46 % — повторных; язвы и эрозии кожи перианальной области — в 11,36 % первичных эпизодов и в 15,38 % — повторных. Специфическим источником инфицирования при повторных эпизодах

Таблица 3. Характеристика первичных и повторных эпизодов периаанальной инфекции

Показатель	Первичный эпизод ПИ (n = 132), n (%)	Повторный эпизод ПИ (n = 26), n (%)	p
Статус заболевания			0,190
Ремиссия (n = 89)	71 (53,79)	18 (69,23)	
Вне ремиссии (n = 69)	61 (46,21)	8 (30,77)	
Лейкоциты < 1,0 × 10⁹/л			0,220
Есть (n = 116)	94 (71,21)	22 (84,62)	
Нет (n = 42)	38 (28,79)	4 (15,38)	
Инфекции кровотока			0,270
Есть (n = 29)	22 (16,67)	7 (26,92)	
Нет (n = 129)	110 (83,33)	19 (73,08)	
Этап терапии			0,140
Индукция ОЛ <i>de novo</i> (n = 25)	21 (15,82)	4 (15,38)	
Реиндукция ОЛ (n = 6)	4 (3,03)	2 (7,69)	
Консолидация ОЛ (n = 33)	23 (17,42)	10 (38,46)	
Поддерживающая терапия ОЛ (n = 9)	6 (4,55)	3 (11,54)	
Терапия неходжкинских лимфом (n = 21)	19 (14,39)	2 (7,69)	
Терапия лимфомы Ходжкина (n = 10)	10 (7,58)	0	
Терапия других гематологических опухолей (n = 2)	2 (1,52)	0	
аллоТГСК (n = 20)	16 (12,12)	4 (15,38)	
аутоТГСК (n = 11)	11 (8,33)	0	
Нет терапии (n = 21)	20 (16,53)	1 (3,85)	
Источник инфицирования			0,0019
Анальная трещина (n = 83)	73 (55,30)	10 (38,46)	
Свищ (n = 31)	25 (18,94)	6 (23,08)	
Крипта анального канала (n = 22)	19 (14,39)	3 (11,54)	
Язва (n = 19)	15 (11,36)	4 (15,38)	
Послеоперационная рана (n = 3)	0	3 (11,54)	
Клиническая форма ПИ			0,380
Инфильтрат (n = 98)	85 (64,39)	13 (50,0)	
Абсцесс (n = 33)	26 (19,70)	7 (26,92)	
Некроз (n = 14)	11 (8,33)	3 (11,54)	
Свищ (n = 4)	4 (3,03)	0	
Нет местных проявлений (n = 9)	6 (4,55)	3 (11,54)	

аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; аутоТГСК — трансплантация аутологических гемопоэтических стволовых клеток; ОЛ — острый лейкоз; ПИ — периаанальная инфекция.

оказались послеоперационные раны (3 из 26; 11,54 %). Классический криптоглангулярный путь инфицирования отмечался с примерно одинаковой частотой при первичных и повторных эпизодах ПИ. Он был представлен вовлечением крипты анального канала в 14,39 и 11,54 % первичных и повторных эпизодов ПИ соответственно или наличием параректальных свищей (18,94 и 23,08 % соответственно).

Один и тот же источник инфицирования при первичных и повторных эпизодах был выявлен у 17 (77,27 %) из 22 пациентов с рецидивами ПИ. Учитывая это обстоятельство, мы изучили зависимость частоты

$p = 0,031$; ОШ = 2,96 (95% ДИ 1,19–7,35)

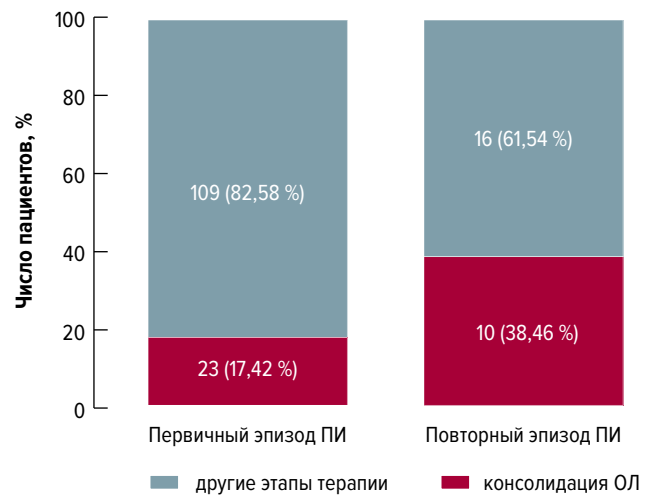


Рис. 2. Частота первичных и повторных эпизодов периаанальной инфекции на различных этапах противоопухолевой терапии. 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОЛ — острые лейкозы; ОШ — отношение шансов; ПИ — периаанальная инфекция.

Fig. 2. The incidence of primary and recurrent episodes of perianal infection at various stages of chemotherapy. 95% ДИ — 95% confidence interval; ОЛ — acute leukemias; ОШ — odds ratio; ПИ — perianal infection.

возникновения рецидивов от варианта лечения первого эпизода ПИ у пациентов с различными источниками инфицирования (табл. 4).

Выбор консервативного или хирургического лечения анальных трещин при первичном эпизоде не оказывал влияния на развитие рецидивов ПИ. Доли пациентов без рецидивов и с рецидивами ПИ при консервативном лечении анальных трещин составили 34,55 и 36,36 %, а при сочетании консервативного лечения с иссечением анальной трещины — 17,27 и 13,63 % соответственно ($p = 0,9$).

При источнике инфицирования в виде крипты анального канала или свищей рецидивы ПИ отмечены у 8 (36,36 %) из 22 пациентов. Установлено, что в группе с повторными эпизодами ПИ была выше доля больных, которым на первом этапе выполнено только паллиативное дренирование криптогенного параректального абсцесса. В группе с рецидивами доля таких пациентов составила 27,3 %, а в группе с 1 эпизодом ПИ — 11,8 % ($p = 0,09$) (см. табл. 4). При этом пациенты, которым после первого эпизода ПИ было проведено оперативное лечение свища прямой кишки, в группе с рецидивами отсутствовали. Медиана времени до проведения планового оперативного лечения составила 13 дней (диапазон 2–34 дня).

Далее были изучены вероятность и сроки развития рецидивов ПИ. На рис. 3 представлены результаты оценки вероятности развития повторного эпизода ПИ. Через 30 дней от первого эпизода ПИ вероятность развития повторного эпизода составляет 2,3 %, 60 дней — 9,2 %, 90 дней — 12,3 %. После 90-го дня вероятность рецидива ПИ практически не увеличивается и составляет 16,2 % к 360-му дню.

На рис. 4 представлены результаты оценки вероятности развития рецидивов ПИ при различных гематологических опухолях. Вероятность развития

Таблица 4. Источники инфицирования параректальной клетчатки и варианты лечения ПИ в группах пациентов без рецидивов и с рецидивами ПИ

Источник инфицирования и вариант лечения ПИ	1 эпизод ПИ (<i>n</i> = 110), <i>n</i> (%)	≥ 2 эпизодов ПИ (<i>n</i> = 22), <i>n</i> (%)	<i>p</i>
Источник инфицирования при первичном эпизоде — анальная трещина	61	12	0,900
Вариант лечения первичного эпизода ПИ			
Консервативное	38 (34,55)	8 (36,36)	
Оперативное дренирование абсцесса	4 (3,40)	1 (4,77)	
Консервативное/оперативное лечение в сочетании с плановым оперативным лечением трещины	19 (17,27)	3 (13,63)	
Источник инфицирования при первичном эпизоде — крипта анального канала/свищ	37	8	0,089
Вариант лечения первичного эпизода ПИ			
Консервативное	15 (13,66)	2 (9,10)	
Оперативное дренирование абсцесса	13 (11,82)	6 (27,27)	
Консервативное/оперативное лечение в сочетании с плановым оперативным лечением свища	9 (8,17)	0	
Источник инфицирования при первичном эпизоде — язва	12	2	
Вариант лечения первичного эпизода ПИ			
Консервативное	12 (10,90)	2 (9,10)	

ПИ — перианальная инфекция.

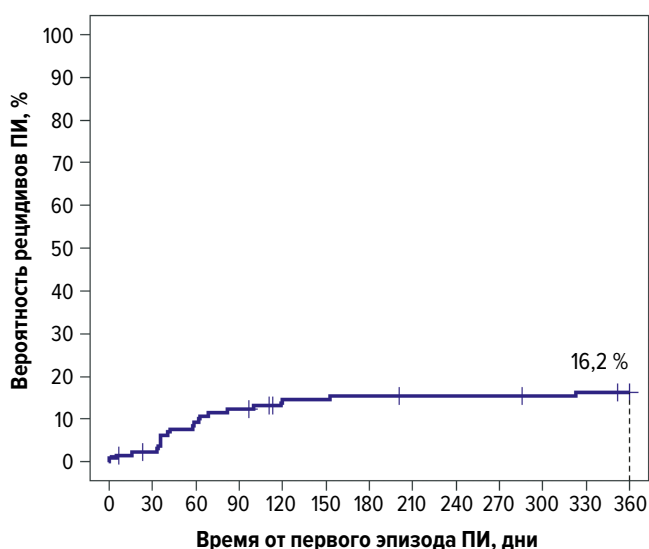


Рис. 3. Вероятность развития рецидивов перианальной инфекции (ПИ) у пациентов с опухолями системы крови

Fig. 3. The probability of relapsing perianal infection (ПИ) in patients with hematological tumors

рецидивов ПИ у пациентов с ОМЛ составила 24,3 % к 360-му дню. Этот показатель в группе пациентов с другими опухолями системы крови был 10,6 %. Различия оказались статистически значимыми ($p = 0,043$).

Наибольшая вероятность рецидивов ПИ отмечалась при развитии первичного эпизода у пациентов с ОМЛ без достигнутой ремиссии. Вероятность развития повторных эпизодов ПИ у этой категории больных составила 52,6 % (ОР 6,94; 95% ДИ 2,93–16,66; $p < 0,0001$) (рис. 5).

При оценке вероятности развития рецидивов ПИ в зависимости от варианта ее лечения учитывали, что хирургические вмешательства проводились не всем пациентам и выполнялись в разное время после диагностики первичного эпизода. Для адекватного сравнения рисков повторных эпизодов в группах с

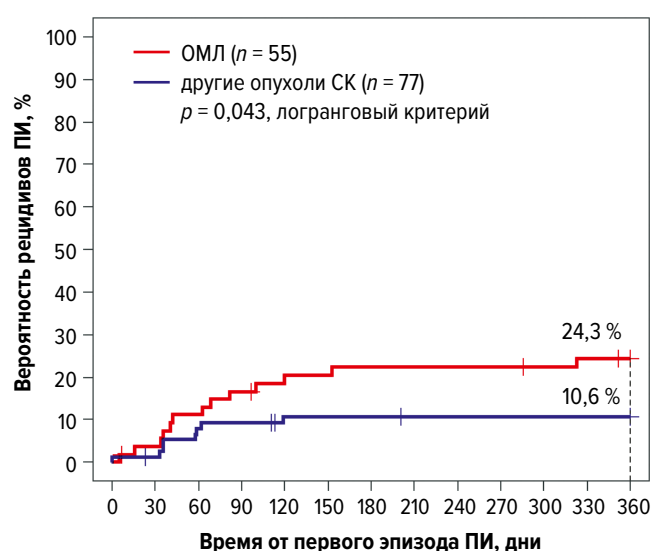


Рис. 4. Вероятность развития рецидивов перианальной инфекции у пациентов с ОМЛ и другими (общая группа) опухолями системы крови

ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ПИ — перианальная инфекция; СК — система крови.

Fig. 4. The probability of relapsing perianal infection in patients with AML and other (total group) hematological tumors

ОМЛ — acute myeloid leukemia; ПИ — perianal infection; СК — blood system.

плановым оперативным лечением и с паллиативным дренированием криптогенного параректального абсцесса необходимо было определить начальную точку отсчета временных интервалов. В группе пациентов, оперированных в плановом порядке по поводу свищей, за стартовую точку была принята дата выполнения планового хирургического вмешательства. У пациентов с паллиативным дренированием криптогенного параректального абсцесса стартовая точка была сдвинута на медианное время выполнения планового хирургического вмешательства, чтобы исключить в этой группе влияние самых ранних эпизодов.

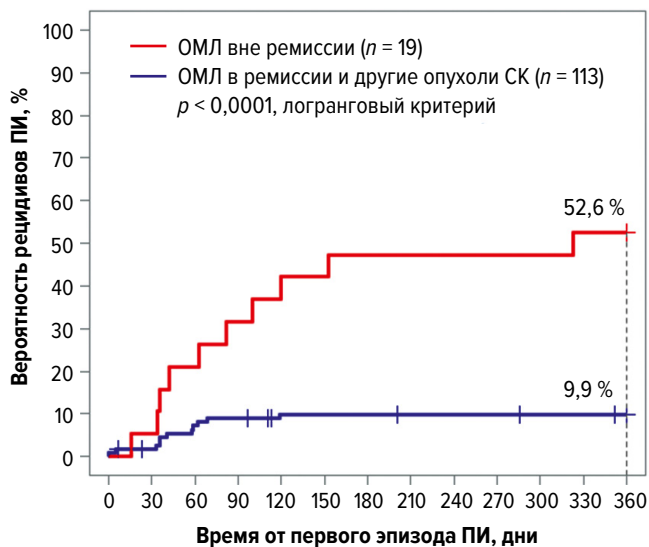


Рис. 5. Вероятность развития рецидивов перианальной инфекции у пациентов с ОМЛ вне ремиссии и с другими опухолями системы крови, включая ОМЛ в ремиссии

ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ПИ — перианальная инфекция; СК — система крови.

Fig. 5. The probability of relapsing perianal infection in non-remission AML patients and other hematological tumors including AML in remission

ОМЛ — acute myeloid leukemia; ПИ — perianal infection; СК — blood system.

На рис. 6 представлены результаты ландмарк-анализа вероятности развития рецидивов ПИ у пациентов с анальной криптой/свищом в качестве источника инфицирования при первом эпизоде в группах с разными методами лечения. Вероятность развития рецидивов ПИ составила 20 % к 360-му дню, если было выполнено паллиативное дренирование криптогенного параректального абсцесса. При сочетании дренирования криптогенных абсцессов с оперативным лечением параректального свища рецидивов не было.

На заключительном этапе с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса был проведен многофакторный анализ вероятности развития рецидивов ПИ. Фактором, сохранившим свою значимость с уровнем, близким к $p = 0,05$, был диагноз ОМЛ (ОР 2,38; 95% ДИ 0,94–6,0; $p = 0,0651$). Статистически значимым фактором риска развития рецидивов ПИ в многофакторной модели оказался диагноз ОМЛ вне ремиссии ко времени диагностики первичного эпизода (ОР 6,94; 95% ДИ 2,93–16,66; $p < 0,0001$) (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании частота рецидивов ПИ у пациентов со злокачественными опухолями системы крови составила 16,7 %, что сопоставимо с литературными данными [2–4].

В ходе анализа выявлено существенное преобладание ОМЛ у пациентов с первичным и повторным эпизодами ПИ (41,67 и 63,64 % соответственно). Различия, полученные при сравнении долей пациентов с ОМЛ в группах с рецидивами (63,64 %) и без них (37,27 %), оказались статистически значимыми (ОР 2,94; 95% ДИ

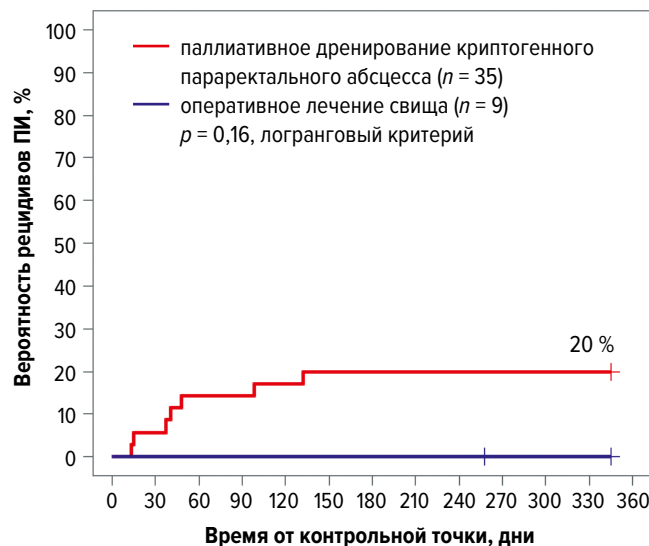


Рис. 6. Вероятность развития рецидивов перианальной инфекции (ПИ) у пациентов с различными вариантами лечения первого эпизода ПИ. Контрольная точка — медиана времени от дня регистрации первого эпизода ПИ до дня планового оперативного вмешательства (13 дней; диапазон 2–34 дня)

Fig. 6. The probability of relapsing perianal infection (ПИ) depending on the treatment of the first PI episode. The end point is the median time from the first PI episode to scheduled surgery (13 days; range 2–34 days)

Таблица 5. Факторы, влияющие на развитие рецидивов перианальной инфекции у пациентов с опухолями системы крови (многофакторный анализ)

Параметр	ОШ (ДИ 95 %)	p
Диагноз ОМЛ	2,38 (0,94–6,00)	0,0651
Диагноз ОМЛ вне ремиссии	6,94 (2,93–16,66)	< 0,0001

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОШ — отношение шансов.

1,14–7,62; $p = 0,032$). Следует отметить, что профиль госпитализаций в клиники ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ не имеет существенных перевесов в сторону преимущественной госпитализации пациентов с ОМЛ.

Другим фактором риска, выявленным при однофакторном анализе распределений клинических характеристик пациентов, было отсутствие ремиссии гематологической опухоли ко времени диагностики ПИ (ОР 2,98; 95% ДИ 1,13–7,90; $p = 0,034$).

Результаты событийного анализа также демонстрируют более высокую вероятность развития повторных эпизодов ПИ у пациентов с ОМЛ в сравнении с другими нозологиями (21,3 vs 14,9 % к 360-му дню от даты первого эпизода ПИ). При сочетании факторов «отсутствие ремиссии» и «диагноз ОМЛ» вероятность рецидивов ПИ была максимальной и составила 52,6 % к 360-му дню от даты первого эпизода. В модели логистической регрессии установлено, что диагноз «ОМЛ вне ремиссии» ко времени возникновения первичного эпизода служит независимым фактором риска рецидивов ПИ (ОР 6,94; 95% ДИ 2,93–16,66; $p < 0,0001$).

Полученные данные коррелируют с результатами исследования С.У. Chen и соавт., в котором максимальная частота рецидивов ПИ (31 %) отмечалась у пациентов

с ОЛЛ и ОМЛ. Однако у больных с ОМЛ этот показатель был выше (96 vs 73 %; $p = 0,028$) [4]. Кроме того, авторы отмечают, что инфекционные осложнения в перианальной области чаще рецидивируют в период нейтропении после циклов противоопухолевой терапии [4].

В настоящем исследовании практически все повторные эпизоды ПИ (25 из 26; 96,15 %) возникли на фоне программной противоопухолевой терапии. Рецидивы ПИ обычно развивались при терапии острых лейкозов (73,07 %), чаще на этапе консолидации (38,46 % ($p = 0,0159$)). Вероятной причиной такого распределения могут служить высокие дозы противоопухолевых препаратов (цитарабин), нейтропения и частые мукозиты у этих больных [3]. Нейтропения имела место при большей части как первичных, так и повторных эпизодов, составляя 71,21 и 84,62 % соответственно ($p = 0,22$).

Другой причиной рецидивов ПИ было наличие персистирующих источников инфекции в прямой кишке. Идентичный источник инфицирования при первичном и повторном эпизодах ПИ был зарегистрирован у 17 (77,27 %) из 22 пациентов.

При анализе входных ворот ПИ было выделено два механизма инфицирования параректальной клетчатки. Первый — криптоглангулярный, является классическим механизмом развития парапроктита. Он встречается у 90 % пациентов с аноректальными абсцессами без нарушения иммунитета и связан с проникновением инфекции через крипты анального канала в анальные железы. Рецидивы ПИ при криптоглангулярном механизме связаны с персистирующей инфекцией в пораженной крипте анального канала или с наличием свища. В таком случае рецидивы ПИ не зависят от наличия гранулоцитопении и проявляются формированием абсцессов или свищей.

Второй механизм связан с проникновением инфекции через нарушенные тканевые барьеры. Такой тип инфицирования характерен для пациентов с тяжелой иммуносупрессией, нейтропенией и чаще встречается у больных с гематологическими опухолями. Источниками инфицирования в подобных ситуациях служат анальные трещины, эрозии, язвы и др. К характерным местным проявлениям инфекции относятся и подкожные воспалительные инфильтраты или некрозы [10].

Повреждения кожи, выполняющие роль входных ворот при ПИ, могут быть как острыми (острые анальные трещины, дерматиты, эрозии), так и хроническими (хронические анальные трещины). В исследовании S. Solmaz и соавт. показано, что у 24,1 % пациентов с развившейся ПИ имелись указания на аноректальные заболевания в анамнезе еще до диагностики гематологической опухоли [2]. В проведенном нами исследовании анальные трещины были самым частым источником ПИ при первичных (55,3 %) и повторных (38,46 %) эпизодах. Язвы и эрозии кожи перианальной области были входными воротами инфекции в 11,36 и 15,38 % первичных и повторных эпизодов ПИ соответственно.

Важным результатом настоящего исследования была оценка влияния варианта лечения первичного эпизода ПИ на возможность развития рецидивов. Анализ результатов лечения проведен с учетом

характера источника инфицирования, поскольку у большинства пациентов он был одинаковым при первичном и повторном эпизодах ПИ.

В настоящем исследовании установлено, что для профилактики рецидивов, связанных с наличием анальных трещин, оперативное лечение не имеет преимуществ перед консервативным. В 3 эпизодах отмечены рецидивы воспаления, связанные с инфицированием послеоперационных ран. Следует отметить, что риск инфицирования вследствие нарушения кожного барьера существует у всех пациентов с выраженной иммуносупрессией, гранулоцитопенией в период программной противоопухолевой терапии. У этой когорты больных важное значение в предотвращении ПИ и ее рецидивов имеет гигиена, лечение заболеваний анального канала и санация перианальной области. В исследовании Q. Jiang и соавт. показано, что у больных с агранулоцитозом снижение частоты ПИ с 17,2 до 5,25 % удалось достичь при использовании раствора перманганата калия для обработки промежности [11].

При поражении крипты анального канала или параректальных свищах хирургическое устранение источника инфицирования имеет принципиальное значение для профилактики рецидивов. Наличие параректальных свищей служит причиной рецидивов параректальных абсцессов после дренирования. Так, в исследовании H. Chang и соавт. показано, что у пациентов с предшествующим перианальным абсцессом отмечалось 10-кратное повышение риска формирования в последующем абсцесса при продолжении программной противоопухолевой терапии [3]. В данном исследовании частота рецидивов ПИ после паллиативного дренирования криптогенных абсцессов при сохраняющемся параректальном свище составила 20 %.

В то же время хирургическое лечение параректальных свищей, выполненное перед началом противоопухолевого лечения или в межцикловых интервалах, позволяет избежать повторных эпизодов ПИ [4, 9]. По результатам настоящего исследования пациенты, перенесшие плановые радикальные операции по поводу свищей, не имели рецидивов ПИ.

Возможными методиками хирургического лечения свищей с учетом продолжающейся противоопухолевой терапии являются их иссечение и наложение лигатуры [4, 9].

В заключение следует отметить, что если характер гематологического заболевания, необходимость проведения программной противоопухолевой терапии считаются немодифицируемыми факторами риска, то наличие параректальных свищей и других заболеваний анального канала являются факторами, влияние которых можно снизить за счет консервативного либо хирургического лечения, что дает возможность контролировать развитие рецидивов ПИ при противоопухолевом лечении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При гематологических злокачественных опухолях статистически значимым фактором риска развития рецидивов ПИ является диагноз ОМЛ вне ремиссии ко времени возникновения первичного эпизода (ОР

6,94; 95% ДИ 2,93–16,66; $p < 0,0001$). Вероятность развития рецидивов ПИ у этой категории пациентов максимальная и составляет 52,6 %. У всех пациентов с выраженной иммуносупрессией и нейтропенией в период проведения программной противоопухолевой терапии существует риск инфицирования, связанный с нарушением кожного барьера. По этой причине мероприятия, направленные на санацию кожи перианальной области и лечение заболеваний анального канала, остаются чрезвычайно актуальными у пациентов с опухолями системы крови. При криптогенных абсцессах и параректальных свищах хирургическое устранение источника инфицирования имеет принципиальное значение. С целью профилактики рецидивов ПИ при проведении противоопухолевой терапии у пациентов с криптогенными параректальными абсцессами их дренирование необходимо сочетать с плановым оперативным лечением свищей прямой кишки.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: С.В. Штыркова, К.И. Данишян.

Сбор и обработка данных: С.В. Штыркова, Ю.А. Чабаяева, С.М. Куликов.

Предоставление материалов исследования: С.В. Штыркова, К.И. Данишян.

Анализ и интерпретация данных: С.В. Штыркова, Ю.А. Чабаяева, С.М. Куликов.

Подготовка рукописи: С.В. Штыркова, Ю.А. Чабаяева.

Окончательное одобрение рукописи: К.И. Данишян, С.М. Куликов, Е.Н. Паровичникова.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Oliver I, Lacueva FJ, Perez Vicente F, et al. Randomized clinical trial comparing simple drainage of anorectal abscess with and without fistula track treatment. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18(2):107–10. doi: 10.1007/s00384-002-0429-0.
2. Solmaz S, Korur A, Gereklioglu C, et al. Anorectal Complications During Neutropenic Period in Patients with Hematologic Diseases. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016;8(1):e2016019. doi: 10.4084/MJHID.2016.019.
3. Chang H, Kuo M-C, Tang T-C, et al. Clinical Features and Recurrence Pattern of Perianal Abscess in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Acta Haematologica.* 2017;138(1):10–3. doi: 10.1159/000475589.
4. Chen CY, Cheng A, Huang SY, et al. Clinical and microbiological characteristics of perianal infections in adult patients with acute leukemia. *PLoS One.* 2013;8(4):e60624. doi: 10.1371/journal.pone.0060624.
5. Lehnbecher T, Marshall D, Gao C, Chanock SJ. A Second Look at Anorectal Infections in Cancer Patients in a Large Cancer Institute: The Success of Early Intervention with Antibiotics and Surgery. *Infection.* 2002;30(5):272–6. doi: 10.1007/s15010-002-2197-8.
6. Badgwell BD, Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, et al. Management and outcomes of anorectal infection in the cancer patient. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(10):2752–8. doi: 10.1245/s10434-009-0626-y.
7. Morcos B, Amarin R, Abu Sba A, et al. Contemporary management of perianal conditions in febrile neutropenic patients. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(4):404–7. doi: 10.1016/j.ejso.2013.01.001.
8. Loureiro RV, Borges VP, Tome AL, et al. Anorectal complications in patients with haematological malignancies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(7):722–6. doi: 10.1097/MEG.0000000000001133.
9. Sullivan PS, Moreno C. A Multidisciplinary Approach to Perianal and Intra-Abdominal Infections in the Neutropenic Cancer Patient. *Oncology (Williston Park).* 2015;29(8):581–90.
10. Штыркова С.В., Клясова Г.А., Карагюлян С.Р. и др. Особенности перианальных инфекционных осложнений у больных гранулоцитопенией и опухолевыми заболеваниями системы крови. *Колопроктология.* 2020;19(4):10–31. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-4-10-31. [Shtyrkova SV, Klyasova GA, Karagyulyan SR, et al. Perianal infectious complications in patients with granulocytopenia and haematological malignancies. *Koloproktologia.* 2020;19(4):10–31. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-4-10-31. (In Russ)]
11. Jiang Q, Zhang D, Majaw J, et al. Minimization of the perianal infection rate of hematological malignancies with agranulocytosis by quality control circle activity and patient-hospital-student win-win concept. *J Int Med Res.* 2018;46(6):2338–45. doi: 10.1177/0300060517726863.