

И. О. Стома

ЭТИОЛОГИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ СРЕДИ РЕЦИПИЕНТОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Научные руководители: д-р мед. наук, проф. И. А. Карпов,

д-р мед. наук, проф. А. Л. Усс,

Кафедра инфекционных болезней

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

***Резюме.** В работе представлены результаты оригинального клинического исследования по изучению распространённости и этиологии бактериальных инфекций кровотока среди взрослых пациентов, перенёвших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Обсуждаются возможности эмпирической антибактериальной терапии у данной категории пациентов.*

***Ключевые слова:** трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, фебрильная нейтропения, антибактериальная терапия.*

***Resume.** Results of the original clinical research on incidence and etiology of bacterial bloodstream infections in adult patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation are published. Possibilities of empiric antibacterial therapy in this category of patients are discussed.*

***Key words:** hematopoietic stem cell transplantation, febrile neutropenia, antibacterial therapy.*

Актуальность. Среди осложнений, наблюдаемых у иммунокомпрометированных больных, особенно в период нейтропении, инфекции регистрируются наиболее часто – примерно в 70% случаев. Промедление в назначении антибактериальных препаратов у этих пациентов крайне опасно и чревато фатальным исходом. Летальность при неадекватной антибактериальной терапии составляет 50% и более, в то время как при правильном, грамотном назначении антибиотиков – менее 12% [1]. Проведение рациональной антибактериальной терапии невозможно без современных знаний об этиологической структуре инфекционных заболеваний и антибиотикорезистентности их

возбудителей. На практике это означает необходимость выявления микробиологическими методами этиологического агента инфекции и оценки его антибиотикочувствительности. Только после этого обсуждается выбор оптимального антибактериального препарата. Однако в практической медицине ситуация не так проста, и даже самые современные микробиологические методики часто не в состоянии дать клиницисту быстрый ответ или даже вообще уточнить возбудителя заболевания. В этом случае на помощь приходят знания о наиболее вероятных этиологических агентах конкретных нозологических форм инфекционных заболеваний, спектре природной активности антибиотиков и уровне приобретенной резистентности к ним в данном регионе и конкретном стационаре.

Трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) называется введение реципиенту взвеси гемопоэтических стволовых клеток (аутологичных или аллогенных) после назначения миело (немиело)-аблативных и иммуноаблативных доз цитостатических препаратов и (или) лучевой терапии. В настоящее время данный метод лечения получил широкое распространение как в мире, так и в Республике Беларусь, и используется для лечения целого ряда гематологических и онкологических заболеваний: острых и хронических лейкозов, миелодиспластического синдрома, лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом, множественной миеломы, апластической анемии. Угнетение иммунной системы пациента при ТГСК закономерно приводит к развитию инфекционных заболеваний. Инфекционные осложнения являются одной из основных причин заболеваемости и летальности при ТГСК. По данным различных авторов частота возникновения инфекционных осложнений при ТГСК варьирует в пределах от 5 до 50% [2]. Несмотря на широкое применение антибактериальной профилактики частота бактериальных инфекций по данным зарубежных публикаций составляет до 30% у пациентов при ТГСК [3]. По причине особого характера течения осложнений, сниженной иммунологической реактивности, а также невысокого уровня выделения возбудителя инфекций у таких пациентов, в клинической практике был описан термин «фебрильная нейтропения».

Фебрильная нейтропения (ФН) – однократно измеренная температура выше 38,3°C или температура выше 38,0°C на протяжении не менее часа у пациента с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) < 500 кл/мкл или у пациента с высокой вероятностью снижения АЧН ниже 500 кл/мкл в течение следующих 48 часов [4].

Стоит подчеркнуть, что в связи с выраженным угнетением иммунологической реактивности организма, клинические проявления многих инфекционных заболеваний являются стёртыми или отсутствуют, поэтому в большинстве случаев эмпирическая антибактериальная, противогрибковая и противовирусная терапия назначается только на основании наличия у пациента ФН. Эмпирическая антибактериальная терапия – это назначение антибактериальных препаратов до получения сведений о возбудителе и его чувствительности к данным препаратам.

Антибактериальная терапия в данном случае назначается с учётом знания наиболее распространённых возбудителей для конкретного заболевания, их профилей чувствительности к антибактериальным препаратам и клинических факторов риска конкретного пациента.

Выбор стратегии эмпирической антибактериальной терапии при ФН у пациентов при ТГСК зависит от распространённости отдельных возбудителей, что значительно варьирует в пределах Европы. Актуальным является изучение спектра бактерий, вызывающих инфекционные осложнения у пациентов при ТГСК в Республике Беларусь.

Цель: выявить возбудителей бактериальных инфекций кровотока у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток.

Задачи:

1. Выяснить распространённость ФН среди реципиентов гемопоэтических стволовых клеток.
2. Определить основных возбудителей бактериальных инфекций кровотока среди реципиентов гемопоэтических стволовых клеток.
3. Предложить рекомендации в отношении эмпирической антибактериальной терапии при ФН у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. Проспективно проводился анализ клинических и микробиологических данных пациентов, перенёвших ТГСК в Республиканском центре гематологии и пересадки костного мозга (г. Минск, Республика Беларусь) за период январь 2013 г. - январь 2015 г. У каждого из пациентов с фебрильной нейтропенией при ТГСК перед введением антибактериального препарата производился забор крови в объёме по 10 мл из периферической вены и центрального венозного катетера. Кровь засеивалась в питательные среды (флаконы компании *Biomérieux* для исследования на аэробные/анаэробные бактерии) сразу после взятия у постели больного с соблюдением правил асептики. Флаконы с кровью помещались в гемокультиватор *BacT/ALERT* и инкубировались в течение 7 дней или до получения положительного результата. При положительном результате культура отсеивалась на питательные среды для дальнейшего исследования; чувствительность к антибактериальным препаратам определялась с помощью автоматического бактериологического анализатора *VITEK 2* компании *Biomérieux* с подбором соответствующих карт с антибиотиками.

Результаты и их обсуждение. Общий объём выборки составил 162 пациента; общее число пациентов с зарегистрированной ФН – 46, т.о. распространённость ФН составила 28,4%. Возбудитель при ФН был идентифицирован в 37% (17) случаев. В структуре патогенов преобладали грамотрицательные возбудители (59%): представители семейства *Enterobacteriaceae spp.*, а также *P. aeruginosa* и *A. baumannii*. Спектр идентифицированных возбудителей представлен в таблице 1.

Таблица 1. Распределение выделенных из крови возбудителей у пациентов с ФН при ТГСК

Выделенный возбудитель	Частота выделения возбудителя
<i>E. coli</i>	2/17 (11.8%)
<i>Coagulase negative Staphylococci</i>	2/17 (11.8%)
<i>P. aeruginosa</i>	4/17 (23.5%)
<i>A. baumannii</i>	6/17 (35.3%)
<i>Kl. pneumoniae</i>	2/17 (11.8%)
<i>St. aureus</i> (MSSA)	1/17 (5.9%)

Полученные данные позволяют говорить о превалировании грамотрицательных возбудителей (59%) в структуре бактериальных инфекционных осложнений у пациентов при ТГСК, из чего следует вывод о необходимости раннего применения препаратов наиболее активных в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae spp.*, а также таких мультирезистентных патогенов, как *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, при выборе схемы эмпирической антибактериальной терапии. Своевременное назначение карбапенемов с антисинегной активностью (имипенем, дорипенем, меропенем) в составе схемы эмпирической антибактериальной терапии является наиболее обоснованным подходом к терапии пациентов из группы высокого риска.

Наличие коагулазо-негативных стафилококков (11.8%) в качестве возбудителей инфекций кровотока у пациентов при ТГСК можно объяснить выраженным повреждением слизистых оболочек у данных пациентов при химиотерапии. Однако, несмотря на высокую распространённость, летальность среди реципиентов гемопоэтических стволовых клеток при инфекциях, вызванных грамположительной флорой остаётся невелика [5]. В исследовании не было зафиксировано ни одного случая инфекции кровотока, вызванной метициллин-резистентным золотистым стафилококком (*MRSA*), что говорит о высоком уровне мероприятий по профилактике распространения данного возбудителя на базе проведения исследования. В связи с невысоким уровнем выделения грамположительных возбудителей в крови у пациентов при ТГСК рекомендуется эмпирическое назначение антибактериальных препаратов против грамположительных возбудителей только при наличии критериев катетер-ассоциированной инфекции, инфекции мягких тканей, пневмонии, а также гемодинамически нестабильным пациентам.

Выводы:

1. Распространённость ФН среди реципиентов гемопоэтических стволовых клеток составила 28,4%, при этом этиологическая расшифровка ФН была возможна в 37% случаев.

2. В структуре возбудителей инфекций кровотока у пациентов при ТГСК в настоящее время превалируют грамотрицательные патогены. Среди грамотрицательных возбудителей наибольший вклад в этиологический спектр инфекций кровотока имеют такие проблемные в плане антибиотикоустойчивости внутрибольничные патогены, как *P. aeruginosa* и *A. baumannii*.

3. Назначение антибактериальных препаратов, активных в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae spp.*, а также *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, является необходимым в составе эмпирической антибактериальной терапии при ФН у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток.

4. Эмпирическое назначение антибиотиков против внутрибольничной грамположительной флоры у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток должно быть строго обосновано.

I. O. Stoma

ETIOLOGY OF BACTERIAL INFECTIOUS COMPLICATIONS IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT RECIPIENTS

Tutors: Professor I. A. Karpov,

Professor A. L. Uss,

Department of Infectious Diseases,

Belarusian State Medical University, Minsk

Литература

1. Румянцев, А. Г. Причины смерти детей с острыми лейкозами, не связанные с резистентностью к лечению / А. Г. Румянцев, Е. В. Самочатова, С. А. Румянцев // Международный журнал медицинской практики. – 2000. – № 6. – С. 67-78.
2. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients / B.A. Collin [et al.] // Clinical infectious diseases. – 2001. – Vol. 33, № 7. – P. 947–953.
3. Klastersky, J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. / J. Klastersky // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 1998. – Vol. 41, № Suppl 4. – P. 13–24.
4. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America / A.G. Freifeld [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 52, № 4. – P. E56–E93.
5. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective / M. Tomblyn [et al.] // Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2009. – Vol. 15, № 10. – P. 1143–1238.