

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.15-018-089.843.-06:616-022.7]-085.281

СТОМА
Игорь Олегович

**ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ
У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

Минск 2016

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» и учреждении здравоохранения «9-я городская клиническая больница» г. Минска

Научные руководители: **Карпов Игорь Александрович,**
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Усс Анатолий Леонидович,
доктор медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница» г. Минска

Официальные оппоненты: **Василевский Игорь Вениаминович,**
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Смирнова Людмила Алексеевна,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической гематологии и трансфузиологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 17 марта 2016 г. в 14⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.04 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, телефон: 8 (017) 272 55 98, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «____» февраля 2016 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.04,
кандидат медицинских наук, доцент



А. М. Дронина

ВВЕДЕНИЕ

Угнетение иммунной системы пациента при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток закономерно приводит к увеличению количества и тяжести инфекционных осложнений. По данным центра международных исследований в области трансплантации клеток крови и костного мозга (США) за 2010–2011 гг., среди причин летального исхода при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) инфекции составляют от 8 до 17% (Pasquini M. C., 2014). В этиологическую структуру инфекционных осложнений у пациентов при ТГСК основной вклад вносят бактериальные возбудители. Несмотря на широкое применение антибактериальной терапии и профилактики, частота бактериальных инфекций кровотока у пациентов при ТГСК составляет 13–60%, а летальность – 12–42% (Averbuch D., 2013; Вокк А. М., 2013).

Уникальность данной группы пациентов проявляется быстротой развития септического шока и явлений полиорганной недостаточности, а также неспецифичностью клинических и лабораторных проявлений инфекционных осложнений (Klastersky J., 1998). Уже более 15 лет во многих странах мира существует отдельная врачебная специальность – «специалист по инфекционным заболеваниям в трансплантологии», который оказывает консультативную помощь при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и солидных органов, а также при проведении химиотерапии (Rubin R. H., 1999). Сложность процедуры ТГСК, тяжелое состояние пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации, а также высокая стоимость этого вида лечения являются причинами наличия в мире лишь единичных научных исследований по данной теме. Экономические затраты на лечение таких пациентов велики, соответственно, ощутимы и экономические потери вследствие неудач из-за инфекционных осложнений.

Для разработки и обоснования современных режимов антибактериальной терапии и профилактики при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток необходимо изучение факторов риска развития бактериальных инфекций, актуального спектра и антибиотикорезистентности возбудителей, что будет способствовать улучшению результатов лечения инфекционных осложнений и снижению ранней посттрансплантационной летальности.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Выполнение диссертационного исследования проводилось в рамках темы научно-исследовательской работы кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» на 2014–2018 гг. «Этиопатогенетические и клинические аспекты инфекционных заболеваний на современном этапе» (номер государственной регистрации в государственном реестре ГУ «Белорусский институт системного анализа и информационного обеспечения научно-технической сферы» – 20140459 от 14.04.2014).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: улучшить результаты лечения бактериальных инфекционных осложнений у взрослых пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на основе создания современных режимов этиотропной терапии и профилактики с учетом распространенности, спектра и чувствительности возбудителей к антибиотикам, клинических особенностей и факторов риска.

Задачи исследования

1. Определить ведущие клинические формы, спектр и основные фенотипы антибиотикорезистентности возбудителей бактериальных инфекций у взрослых пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
2. Определить клинические факторы риска развития бактериальных инфекционных осложнений у взрослых пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на основе современных клинико-лабораторных характеристик пациентов.
3. Провести комплексную оценку эффективности использования биологических маркеров сепсиса для диагностики бактериальных инфекционных осложнений у пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
4. Определить клиническую значимость выбора режима эмпирической антибактериальной терапии при развитии инфекционных осложнений на фоне трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также выполнить сравнительный анализ эффективности различных применяемых схем антибактериальной терапии и профилактики.
5. На основе выявленных клинических факторов риска и характеристик возбудителей разработать способ выбора режима этиотропной терапии инфекций у взрослых пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Объект исследования: 271 пациент, перенесший или находящийся в процессе подготовки к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток; 95 госпитальных изолятов бактерий, выделенных от данных пациентов.

Предмет исследования: спектр и антибиотикорезистентность возбудителей бактериальных инфекций; факторы риска развития бактериальных инфекционных осложнений; лабораторные маркеры бактериальных инфекций кровотока; эффективность режимов антибактериальной терапии и профилактики инфекционных осложнений у взрослых пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Научная новизна

Определены спектр и антибиотикорезистентность возбудителей бактериальных инфекций, выявлены клинические факторы риска развития бактериальных инфекций и летальности у взрослых пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в современных условиях в Республике Беларусь. Установлены диагностическая значимость и оптимальные пороговые значения биологических маркеров сепсиса: пресепсина, прокальцитонина, С-реактивного белка у взрослых пациентов при ТГСК. Разработан и внедрен в клиническую практику способ выбора режима эмпирической антибактериальной терапии с помощью балльной шкалы для взрослых пациентов при проведении ТГСК на основе полученных клинических и лабораторных данных. Впервые обоснованы и разработаны режимы рациональной антибактериальной терапии и профилактики инфекций при выполнении ТГСК у взрослых пациентов в Республике Беларусь.

Положения, выносимые на защиту

1. В этиологической структуре бактериальных инфекционных осложнений у взрослых пациентов при ТГСК в Республике Беларусь преобладают грамотрицательные возбудители (70,5%), при этом 74,4% представителей семейства *Enterobacteriaceae spp.* являются устойчивыми к цефалоспорином, 95,8% неферментирующих бактерий устойчивы к карбапенемам.

2. Колонизация слизистых оболочек грамотрицательными патогенами (*Enterobacteriaceae spp.*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa*) и отсутствие антибактериальной профилактики являются независимыми клиническими предикторами развития бактериальных инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении (ФН) у пациентов при ТГСК в современных условиях. Риск развития бактериальных инфекционных осложнений почти в 2 раза ниже у пациентов при аутологичной ТГСК в сравнении с аллогенной ТГСК и другими режимами химиотерапии.

3. Бактериальные инфекционные осложнения, сопровождающиеся фебрильной нейтропенией, у взрослых пациентов при ТГСК в 81% случаев

становятся причиной 30-дневной летальности, при этом независимым фактором риска 30-дневной летальности являются инфекции, вызванные *A. baumannii* или *P. aeruginosa*.

4. Пороговые значения прокальцитонина (2×10^{-3} мг/л) и пресепсина ($0,337 \times 10^{-3}$ мг/л) являются статистически значимыми при диагностике бактериальных инфекций кровотока у взрослых пациентов при ТГСК, в то время, как применение С-реактивного белка отличается малой диагностической чувствительностью (40%), при этом оптимальное пороговое значение у данной категории пациентов составляет 165 мг/л.

5. Нерациональный выбор эмпирической антибактериальной терапии ассоциирован с 30-дневной летальностью у пациентов с фебрильной нейтропенией при ТГСК, при этом назначение ципрофлоксацина является эффективным методом профилактики инфекционных осложнений в современных условиях. Выбор антибактериальной терапии, основанный на оценке факторов риска неблагоприятного исхода при ТГСК, приводит к снижению ранней посттрансплантационной летальности.

Личный вклад соискателя ученой степени

Тема диссертационного исследования, цель, задачи и методологические подходы сформулированы соискателем совместно с научными руководителями д.м.н., проф. И. А. Карповым и д.м.н. А. Л. Уссом. Соискатель самостоятельно установил факторы риска бактериальных инфекционных осложнений и летальности у пациентов на фоне проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, что отражено в публикациях [2, 3, 4, 5, 6, 12, 13, 14], написанных без соавторов и в соавторстве с научными руководителями. Оценка клинического значения рациональности эмпирической антибактериальной терапии, а также диагностической значимости биологических маркеров сепсиса выполнена соискателем совместно с сотрудниками отделения трансплантации костного мозга, отделения реанимации и интенсивной терапии, отделения гематологии № 3 «Республиканского центра гематологии и пересадки костного мозга» на базе учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница» г. Минска, где соискатель принимал участие в лечебно-диагностической работе по профилю диссертационного исследования, что отражено в публикациях [7, 9, 10], вклад диссертанта – 85%. Спектр и антибиотикорезистентность возбудителей бактериальных инфекций у взрослых пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток определены автором совместно с врачом-бактериологом С. В. Власенковой (микробиологическая лаборатория учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница» г. Минска), заведующей лабораторией Н. Н. Левшиной (микробиологическая лаборатория государственного учреждения «Минский

городской центр гигиены и эпидемиологии») и заведующей лабораторией О. И. Кречиковой (микробиологическая лаборатория «Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии» государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (г. Смоленск, Российская Федерация)), что нашло отражение в публикациях [1, 8, 11, 15], вклад соискателя – 80%. Формирование компьютерной базы данных, анализ и оценка полученных результатов, их статистическая обработка, формулирование выводов и оформление результатов диссертационного исследования выполнены соискателем лично. Диссертантом самостоятельно разработан способ выбора антибактериальной терапии и профилактики инфекций, а также балльная шкала выбора режима эмпирической антибактериальной терапии у пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. На основании проведенного исследования соискателем разработана инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь [16], вклад диссертанта – 85%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Материалы исследований, включенные в диссертацию, доложены и обсуждены на III Международной научно-практической конференции «Академическая наука – проблемы и достижения» (г. Москва, Российская Федерация) в 2014 г.; научной сессии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», посвященной Дню белорусской науки в 2015 г.; 69-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2015»; XXV Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным болезням (г. Копенгаген, Королевство Дания) в 2015 г.; XVII Международном конгрессе по антимикробной терапии (г. Москва, Российская Федерация) в 2015 г.; XIV Летней школе Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней (г. Стамбул, Турецкая Республика) в 2015 г.; XX Конгрессе Европейской гематологической ассоциации (г. Вена, Австрийская Республика) в 2015 г.

Разработана инструкция по применению, которая утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Имеются акты о внедрении результатов исследования в работу учреждений здравоохранения («Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска, «9-я городская клиническая больница» г. Минска) и учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Получено уведомление

о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение.

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 7 статей в научных рецензируемых журналах общим объемом 3,94 авторских листа, 6 тезисов докладов и 2 статьи в сборниках материалов конференций, 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, главы обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследований, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 18 русскоязычных и 191 иностранный источник, списка работ соискателя, 5 приложений. Работа изложена на 121 странице компьютерного текста. Объем, занимаемый 14 иллюстрациями, – 7 страниц, 17 таблицами – 8 страниц, приложениями – 6 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика пациентов и методы исследования

В диссертационное клиническое исследование были включены пациенты, перенесшие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток или находящиеся в процессе подготовки к проведению ТГСК в Республиканском центре гематологии и пересадки костного мозга УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска в период с января 2013 по сентябрь 2015 г. В качестве критериев *включения* в исследование использовались показания к ТГСК, одобренные Европейской группой по трансплантации клеток крови и костного мозга (A. Gratwohl и соавт., 2012). Критериями *исключения* из исследования были приняты: кахексия; сердечная недостаточность III–IV функциональных классов; тяжелые нарушения ритма и проводимости; нестабильная стенокардия; острый инфаркт миокарда; тяжелые психические нарушения; сопутствующие онкологические заболевания; подтвержденная системная вирусная или грибковая инфекция. Общее число включенных в исследование пациентов – 271 (135 пациентов основной группы и 136 – контрольной). Группа включенных в исследование была однородна по статусу основного заболевания: на момент исследования у всех была констатирована полная клинико-гематологическая ремиссия. Основная группа представлена пациентами 18–79 лет, медиана возраста – 44 года (25–75 процентиля – 32–53 года), среди них 71 женщина (52,6%) и 64 мужчины (47,4%).

У всех пациентов, включенных в исследование, проспективно регистрировались демографические, клинические и лабораторные данные в процессе подготовки и при проведении ТГСК. В качестве *первичного клинического исхода* было выбрано наличие подтвержденной бактериальной инфекции или соответствие критериям фебрильной нейтропении. На этом этапе проводился анализ факторов риска развития инфекционных осложнений (n=271). В качестве *вторичного клинического исхода* в основной группе (n=135) была выбрана 30-дневная летальность; на данном этапе выполнялся анализ факторов риска ранней летальности пациентов с инфекционными осложнениями при ТГСК. 30-дневная летальность считалась от дня инициации режима химиотерапии (кондиционирования) при ТГСК.

В контрольную группу отнесены пациенты, перенесшие ТГСК, а также находившиеся в процессе подготовки к ТГСК, не имевшие эпизодов фебрильной нейтропении и других признаков инфекционных осложнений. Контрольная группа набиралась с применением метода согласования («мэтчинг») с основной группой по возрастным характеристикам, полу, а также основным диагнозам пациентов. Критерии исключения в контрольной группе соответствовали таковым для основной группы.

В качестве потенциальных факторов риска развития фебрильной нейтропении и бактериальной инфекции при ТГСК в анализ были включены следующие параметры: тип режима химиотерапии/кондиционирования (миелоаблативный, немиелоаблативный, кондиционирование при ауто-ТГСК, высокодозная химиотерапия), тип трансплантации (аутологичная, аллогенная родственная и аллогенная неродственная), источник гемопоэтических стволовых клеток (периферические или костномозговые гемопоэтические стволовые клетки), наличие препаратов для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» в схеме терапии (циклоспорин, такролимус, антитимоцитарный иммуноглобулин), предшествующая ТГСК/химиотерапии колонизация слизистых оболочек пациента клинически значимыми микроорганизмами (грамположительными или грамотрицательными), тип режима применяемой антибактериальной профилактики или отсутствие таковой.

В качестве возможных факторов, влияющих на 30-дневную выживаемость пациентов основной группы, в анализ были включены: нерациональность стартовой эмпирической антибактериальной терапии; возраст; пол; наличие у пациента острого миелоидного лейкоза; инфекция, вызванная возбудителем, устойчивым к карбапенемам; инфекция, вызванная *A. baumannii/P. aeruginosa*; инфекция, вызванная продуцентом бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС); инфекция, вызванная метициллин-устойчивым золотистым стафилококком. Эмпирическая антибактериальная терапия

считалась нерациональной в том случае, когда в ее стартовый состав не входили антибиотики, активные в отношении выделенного впоследствии возбудителя, или режим дозирования не соответствовал данным, указанным в инструкции по применению, и/или современным рекомендациям, а также антибиотики были назначены позже 24 ч от начала фебрильного эпизода.

Параллельно с анализом факторов риска проводился анализ спектра и чувствительности к антибактериальным средствам выделенных у пациентов возбудителей. Отдельно выполнялся анализ клинически значимых микроорганизмов, колонизирующих слизистые оболочки пациентов при ТГСК, и оценивалось влияние колонизации на риск развития инфекционных осложнений и выживаемость пациентов. К клинически значимым колонизирующим микроорганизмам отнесены представители семейства *Enterobacteriaceae spp.*, золотистый стафилококк, энтерококки, а также *A. baumannii* и *P. aeruginosa*. Материал для данного микробиологического исследования забирался из трёх эпитопов у каждого из пациентов: слизистые оболочки зева, ануса и половых органов. При этом колонизация данных возбудителей учитывалась в исследовании лишь при повторном выделении микроорганизма из одного эпитопа в количестве более 10^5 КОЕ/мл. На завершающем этапе исследования сравнивалась эффективность режимов эмпирической антибактериальной терапии и влияние антибактериальной профилактики на риск развития инфекций, вызванных устойчивыми к карбапенемам возбудителями.

В исследование чувствительности/резистентности к антибактериальным препаратам были включены 95 нозокомиальных изолятов возбудителей, выделенных от 93 пациентов. У каждого из лиц с фебрильной нейтропенией перед введением антибиотика проводился забор крови в объеме по 10 мл из периферической вены и центрального венозного катетера. Кровь засеивалась в питательные среды (флаконы компании BioMerieux (Франция) для исследования на аэробные/анаэробные бактерии) сразу после взятия у постели пациента с соблюдением правил асептики. Флаконы с кровью помещались в гемокультиватор BacT/ALERT 3D компании BioMerieux и инкубировались в течение 5 сут. или до получения положительного результата. При клинических или рентгенологических признаках пневмонии у пациента медицинским работником трижды собиралась утренняя порция мокроты. При положительном результате культура отсеивалась на питательные среды для дальнейшего исследования; чувствительность к антибактериальным препаратам определялась с помощью автоматического бактериологического анализатора VITEK 2 компании BioMerieux с подбором соответствующих карт с антибиотиками, а также диск-диффузионного метода со стандартными дисками с антибиотиками. Фенотипическое определение БЛРС-продуцентов

среди представителей семейства *Enterobacteriaceae spp.* проводилось с помощью цефокситинового теста. Устойчивость золотистого стафилококка к метициллину выявлялась посредством определения устойчивости к оксациллину с помощью автоматического бактериологического анализатора и диск-диффузионного метода со стандартными дисками с оксациллином. Устойчивость возбудителей к колистину определялась с помощью автоматического бактериологического анализатора с последующим обязательным контролем с помощью диск-диффузионного метода. Результаты интерпретировали в соответствии со стандартами CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 2012 г.

C-реактивный белок в сыворотке крови измеряли методом иммунотурбидиметрии автоматическим биохимическим анализатором Architect с8000 компании Abbott Laboratories (США) с помощью набора реагентов Dialab (Австрия). Прокальцитонин в сыворотке измеряли иммунофлуоресцентным методом с помощью автоматического анализатора miniVIDAS/Blue с набором реагентов VIDAS BRAHMS PCT компании BioMerieux. Пресепсин измерялся в цельной крови с добавлением ЭДТА с учетом значения гематокрита пациента иммунохемилюминесцентным методом с помощью автоматического анализатора PATHFAST и набора реагентов и картриджей PATHFAST Presepsin reagent компании Mitsubishi Chemical Medience Corporation (Япония).

Для расчета объема выборки диссертационного исследования использовался статистический интернет-модуль Института эпидемиологии и общественного здоровья Франции и университета Пьера и Марии Кюри (Франция). Обработку и статистический анализ результатов исследования осуществляли с помощью лицензионной версии программы MedCalc Statistical Software v.14.12.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Бельгия). Нормальность распределения признака в выборке определялась с помощью теста Шапиро–Уилка. Результаты всех этапов признавались статистически достоверными при значении $p \leq 0,05$. Для категориальных переменных применяли методы непараметрической статистики: критерий хи-квадрат (χ^2), отношение шансов и точный критерий Фишера для малых выборок; для проверки гипотезы о статистической значимости различий в 2 независимых группах использовали U-тест Манна–Уитни; для проверки гипотезы о статистической значимости различий в 3 и более независимых группах применяли критерий Крускала–Уоллиса. Для анализа выживаемости использовали метод Каплана–Майера с лог-ранг тестом, ROC-анализ выполнялся методом DeLong (DeLong, 1988). Мультивариантный анализ проводился методом логистической регрессии с последовательным включением в модель переменных с $p \leq 0,05$ в предварительно выполненном моновариантном анализе.

Результаты собственных исследований

Возбудители бактериальных инфекционных осложнений при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Основной клинической формой бактериальных инфекционных осложнений у взрослых пациентов при проведении ТГСК является инфекция кровотока (94,6%). Пневмония составила всего 5,4% в структуре клинических форм инфекционных осложнений у пациентов на фоне химиотерапии при ТГСК. Из 23 выделенных штаммов *K. pneumoniae* только 3 фенотипически не относились к БЛРС-продуцентам, 12 штаммов имели характеристики БЛРС-продуцентов, 8 штаммов также имели устойчивость к карбапенемам. Из 20 выделенных штаммов *E. coli* только 8 не демонстрировали профиль устойчивости БЛРС-продуцентов, остальные же 12 проявляли характеристики таковых. Карбапенем-резистентных штаммов *E. coli* в исследовании не обнаружено. Из 14 выделенных штаммов *A. baumannii* 13 проявляли устойчивость к карбапенемам, все 9 выделенных штаммов *P. aeruginosa* были устойчивы к карбапенемам. Распределение выделенных возбудителей представлено в таблице 1.

Таблица 1. – Распределение возбудителей бактериальных инфекций у пациентов при ТГСК (n=95)

Выделенный возбудитель	Абсолютное количество	Частота выявления возбудителя, %
<i>K. pneumoniae</i>	23	24,21
<i>E. coli</i>	20	21,05
<i>A. baumannii</i>	14	14,74
<i>P. aeruginosa</i>	9	9,47
<i>S. maltophilia</i>	1	1,05
<i>S. epidermidis</i>	11	11,58
<i>S. aureus</i>	4	4,21
<i>S. hominis</i>	4	4,21
<i>S. haemolyticus</i>	3	3,16
<i>S. pneumoniae</i>	2	2,11
<i>E. faecium</i>	3	3,16
<i>E. faecalis</i>	1	1,05

Метициллин-резистентные коагулазонегативные стафилококки были выделены у 14 пациентов с инфекциями кровотока при ТГСК. В исследовании был зафиксирован только 1 случай инфекции кровотока, вызванной метициллин-резистентным золотистым стафилококком.

Клинические факторы риска развития бактериальных инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении. По результатам логистической регрессии в качестве факторов риска развития бактериальных

инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток были установлены: колонизация слизистых оболочек грамотрицательными патогенами (*Enterobacteriaceae spp.*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa*) (ОШ 2,44; 95% ДИ 1,04–5,74; $p=0,0401$) и отсутствие антибактериальной профилактики (ОШ 10,94; 95% ДИ 2,49–48,14; $p=0,0016$). Показано, что риск развития бактериальных инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении ниже у пациентов, перенесших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ОШ 1,89; 95% ДИ 1,12–3,13; $p=0,0151$).

Фебрильная нейтропения регистрировалась у пациентов в сроки от 1 до 30 сут. после проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, с медианой 5 сут. после дня трансплантации (25–75 процентиля – 4–7 сут.), при этом в группе пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию, медиана составила 11 сут. (25–75 процентиля – 7–13 сут.).

Общая посттрансплантационная выживаемость пациентов с колонизацией слизистых оболочек и без нее составила 244 сут. (95% ДИ 183–304 сут.) и 219 сут. (95% ДИ 180–259 сут.) соответственно. По результатам лог-ранк теста не выявлено статистически значимых различий в общей посттрансплантационной выживаемости у пациентов с колонизацией и без (критерий $\chi^2=0,8$; $n=135$; $p=0,3713$).

Анализ факторов риска 30-дневной летальности при развитии бактериальных инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении. 30-дневная летальность при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в группе пациентов с бактериальными инфекционными осложнениями и фебрильной нейтропенией составила 31,1%, в контрольной группе – 5,9%. Атрибутивный риск 30-дневной летальности у пациентов с бактериальными инфекциями и фебрильной нейтропенией составил 25,2%, этиологическая фракция бактериальных инфекций и фебрильной нейтропении, как причин летальности при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, была 0,81. Медиана наступления летального исхода при инфекционных осложнениях составила 19 сут. (25–75 процентиля – 15–24 сут.) от дня инициации режима химиотерапии (кондиционирования) при ТГСК. По данным логистической регрессии, независимым фактором риска 30-дневной летальности при ТГСК является инфекция, вызванная грамотрицательными неферментирующими бактериями (*A. baumannii* и *P. aeruginosa*): коэффициент регрессии 1,697; стандартная ошибка 0,68; $p=0,0126$. Независимое от других переменных отношение шансов 30-дневной летальности при инфекции, вызванной *A. baumannii* или *P. aeruginosa*, составило 5,46 (95% ДИ 1,44–20,7), $p=0,0126$.

В группе с острым миелоидным лейкозом ($n=79$) без инфекционных осложнений 30-дневная летальность была 16,7%, в то время как при остром

миелоидном лейкозе, осложненном бактериальной инфекцией, 30-дневная летальность оказалась крайне высокой – 49%. Разница в уровнях 30-дневной летальности при наличии/отсутствии инфекционных осложнений на фоне химиотерапии у пациентов с острым миелоидным лейкозом имеет высокий уровень статистической значимости (ОШ 4,8; 95% ДИ 1,58–14,59; $p=0,0057$). При сравнении частоты развития бактериальных инфекций и фебрильной нейтропении на фоне химиотерапии у пациентов с острым миелоидным лейкозом в зависимости от применения схемы «7+3» со стандартными или эскалированными дозами антрациклинов получены данные об отсутствии статистически значимого увеличения частоты при эскалации доз антрациклинов (69% против 44% соответственно, $p=0,2452$, точный критерий Фишера).

Клиническое значение лабораторных маркеров бактериальных инфекций кровотока. По результатам выполненного ROC-анализа определено пороговое значение (значение cut-off) концентрации *C-реактивного белка* у взрослых пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на фоне развития бактериальной инфекции кровотока. Показатель составил 165 мг/л, при этом диагностическая чувствительность метода была всего 40%, диагностическая специфичность – 91%. Показатель диагностической специфичности составил 100% при уровне *C-реактивного белка* > 225,7 мг/л. Площадь под ROC-кривой для *C-реактивного белка* была 0,707 (95% ДИ 0,564–0,825; $p=0,0049$), что позволяет оценивать качество данной модели как хорошее. ROC-кривая для *C-реактивного белка* представлена на рисунке.

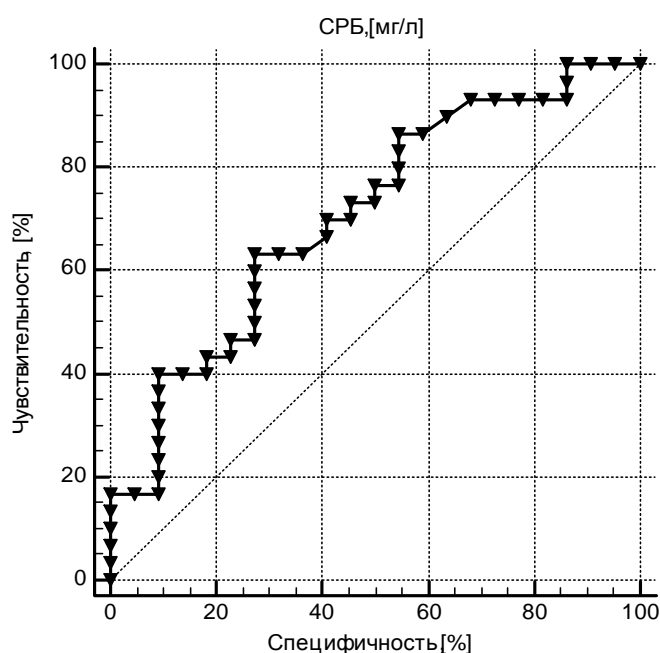


Рисунок. – ROC-кривая для C-реактивного белка при диагностике бактериальных инфекций кровотока у пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (n=52)

Пороговое значение *прокальцитонина* (2×10^{-3} мг/л) продемонстрировало диагностическую эффективность у взрослых пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (критерий $\chi^2=7,898$; $n=38$; $p=0,0049$). По результатам ROC-анализа, при уровне прокальцитонина выше 2×10^{-3} мг/л диагностическая чувствительность составила 62%, специфичность – 88%. Площадь под ROC-кривой для прокальцитонина была 0,741 (95% ДИ 0,573–0,869; $p=0,0037$), что позволяет оценивать качество данной модели как хорошее.

Пороговое значение *пресепсина* ($0,337 \times 10^{-3}$ мг/л) показало диагностическую эффективность у исследуемой категории пациентов (критерий $\chi^2=7,406$; $n=17$; $p=0,0065$). Диагностическая чувствительность составила 75%, специфичность – 100%, т. е. у всех пациентов с уровнем пресепсина выше порогового значения была впоследствии подтверждена бактериальная инфекция кровотока. Площадь под ROC-кривой составила 0,889 (95% ДИ 0,644–0,987; $p<0,0001$), что позволяет оценивать качество данной модели как очень хорошее.

Результаты сравнительного анализа изученных биологических маркеров приведены в таблице 2.

Таблица 2. – Диагностические показатели биологических маркеров бактериальных инфекций кровотока у взрослых пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Показатель	Биологический маркер		
	С-реактивный белок	прокальцитонин	пресепсин
Значение cut-off, мг/л	165	2×10^{-3}	$0,337 \times 10^{-3}$
Чувствительность, %	40	62	75
Специфичность, %	91	88	100
Площадь под ROC-кривой	0,707 (95% ДИ 0,564–0,825)	0,741 (95% ДИ 0,573–0,869)	0,889 (95% ДИ 0,644–0,987)
Станд. ошибка	0,0735	0,0831	0,085
p	0,0049	0,0037	<0,0001
Качество модели	Хорошее	Хорошее	Очень хорошее

Клиническое значение антибактериальной терапии и профилактики при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Ассоциация между нерациональным выбором эмпирической антибактериальной терапии и 30-дневной летальностью была показана статистически значимой (критерий $\chi^2=32,385$; $n=93$; $p<0,0001$). Летальность при рационально назначенной эмпирической антибактериальной терапии составила 12%, в то время как при нерациональном выборе – 72%. При включении нерациональности выбора эмпирической антибактериальной терапии в мультивариантный анализ факторов риска 30-дневной летальности исследуемый параметр

продемонстрировал независимое влияние на летальность при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (коэффициент регрессии составил 2,71; стандартная ошибка – 0,57; $p < 0,0001$). Независимое от других переменных отношение шансов 30-дневной летальности при нерациональном выборе эмпирической антибактериальной терапии составило 15,04 (95% ДИ 4,88–46,37), $p < 0,0001$. В результате исследования, а также внедрения практических рекомендаций снижена ранняя посттрансплантационная летальность у взрослых пациентов с бактериальными инфекциями и фебрильной нейтропенией при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Республике Беларусь (17% против 34,4%; ОШ 2,57; 95% ДИ 1,05–6,25; $p = 0,038$). Режим антибактериальной профилактики с ципрофлоксацином по 0,25 г дважды в день перорально показал клиническую эффективность в моновариантном анализе (ОШ 0,44; 95% ДИ 0,26–0,72; $p = 0,0011$), что позволяет использовать его наравне со стандартной дозой препарата (по 0,5 г дважды в день).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Основной клинической формой бактериальных инфекционных осложнений у взрослых пациентов при проведении ТГСК в современных условиях являются инфекции кровотока (94,6%). Среди возбудителей бактериальных инфекционных осложнений у взрослых пациентов при ТГСК в Республике Беларусь преобладают грамотрицательные возбудители (70,5%). При этом среди представителей семейства *Enterobacteriaceae spp.* 74,4% устойчивы к цефалоспорином, а среди выделенных изолятов *A. baumannii* и *P. aeruginosa* 95,8% устойчивы к карбапенемам. Золотистый стафилококк редко служит причиной осложнений у пациентов при ТГСК, составляя в этиологической структуре возбудителей 4,2%. Метициллин-резистентные коагулазонегативные стафилококки составляют 78% от всех выделенных изолятов коагулазонегативных стафилококков. Полученные лабораторные данные позволили обосновать выбор схем антибактериальной терапии и профилактики при ТГСК [1, 2, 5, 8, 11, 15].

2. Колонизация слизистых оболочек грамотрицательными патогенами (*Enterobacteriaceae spp.*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa*) и отсутствие антибактериальной профилактики являются независимыми клиническими предикторами развития бактериальных инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении у пациентов при ТГСК в современных условиях. Риск развития бактериальных инфекционных осложнений при аутологичной ТГСК у пациентов почти в 2 раза ниже, чем при аллогенной ТГСК и других

режимах химиотерапии, что позволило разработать тактику выбора рациональной антибактериальной терапии при аутологичной и аллогенной ТГСК [3, 12, 14].

3. Бактериальные инфекции, сопровождающиеся фебрильной нейтропенией, у взрослых пациентов при ТГСК в 81% случаев могут быть причиной 30-дневной летальности, при этом независимым фактором риска 30-дневной летальности являются инфекции, вызванные *A. baumannii* или *P. aeruginosa*. Пациенты с острым миелоидным лейкозом при развитии бактериальных инфекционных осложнений на фоне химиотерапии относятся к группе высокого риска 30-дневной летальности, при этом частота развития инфекционных осложнений не увеличивается при использовании эскалированных доз антрациклинов в сравнении со стандартными схемами «7+3», что позволяет прогнозировать развитие инфекций при подготовке к ТГСК пациентов с острым миелоидным лейкозом [4, 6, 13, 14].

4. Прокальцитонин и пресепсин являются статистически значимыми лабораторными маркерами инфекции кровотока у взрослых пациентов при ТГСК. Пороговыми значениями прокальцитонина и пресепсина у пациентов при ТГСК являются 2×10^{-3} мг/л и $0,337 \times 10^{-3}$ мг/л соответственно, при этом диагностическая чувствительность и специфичность прокальцитонина составляет 62% и 88% соответственно, а диагностическая чувствительность и специфичность пресепсина – 75% и 100% соответственно. Применение С-реактивного белка отличается малой диагностической чувствительностью (40%), при этом оптимальное пороговое значение составляет 165 мг/л. При сравнительном анализе качества диагностических моделей наилучший показатель у пациентов при ТГСК показал пресепсин, затем прокальцитонин и С-реактивный белок, что позволяет обосновать оптимальный выбор лабораторного маркера инфекции кровотока при ТГСК [7].

5. Нерациональный выбор эмпирической антибактериальной терапии ассоциирован с 30-дневной летальностью у пациентов с фебрильной нейтропенией при ТГСК, при этом режим антибактериальной профилактики с ципрофлоксацином по 0,25 г дважды в день является клинически эффективным методом профилактики инфекционных осложнений у взрослых пациентов при ТГСК в современных условиях. В результате внедрения способа выбора антибактериальной терапии при ТГСК снижена ранняя посттрансплантационная летальность [1, 9, 10, 16].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При развитии фебрильной нейтропении у взрослых пациентов при ТГСК в качестве эмпирической антибактериальной терапии рекомендуется назначать антибиотики, активные в отношении грамотрицательных

возбудителей: представителей семейства *Enterobacteriaceae spp.*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa*. При наличии высокого риска у пациента (сумма баллов по шкале риска 12 и более) предпочтительно применять в составе стартовой антибактериальной терапии антибиотик из группы карбапенемов с антисинегнойной активностью (меропенем, имипенем, дорипенем). Использование ванкомицина и линезолида в стартовой схеме эмпирической антибактериальной терапии должно быть строго обосновано. На основании полученных результатов разработана инструкция по применению «Алгоритм антибактериального лечения пациентов с лихорадкой и нейтропенией», которая утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь (№ 115-1014 от 27.11.2014) и используется в учреждениях здравоохранения («9-я городская клиническая больница» г. Минска, «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска) [16]. Получено уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение № 20150465 «Способ выбора режима антибактериальной терапии при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток».

2. Для уточнения бактериальной этиологии фебрильной нейтропении у пациентов при ТГСК рекомендуется использовать пороговое значение (значение cut-off) для С-реактивного белка 165 мг/л. Прокальцитонин и пресепсин у данной категории пациентов стоит применять с величинами пороговых значений 2×10^{-3} мг/л и $0,337 \times 10^{-3}$ мг/л соответственно [7].

3. Учитывая ассоциацию инфекции, вызванной *A. baumannii*/*P. aeruginosa*, с 30-дневной летальностью у пациентов при ТГСК, а также высокий уровень устойчивости данных возбудителей к антибиотикам из группы карбапенемов, рекомендуется раннее назначение колистина внутривенно в составе эмпирической антибактериальной терапии пациентам с предшествующей колонизацией слизистых оболочек *A. baumannii*/*P. aeruginosa* [14].

4. Пациентам при инициации химиотерапии для выполнения ТГСК показано профилактическое назначение антибиотиков. Препаратом выбора является ципрофлоксацин в дозе 0,25 г или 0,5 г дважды в сутки перорально, что нашло отражение в опубликованных учебно-методических пособиях «Антибактериальная терапия инфекций у пациентов после химиотерапии и/или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток» (И. О. Стома и др., 2015) и «Антибактериальная терапия инфекций у пациентов с нейтропенией» (И. О. Стома и др., 2015).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА

Статьи в рецензируемых научных журналах

1. Эмпирическая антибактериальная терапия инфекционных осложнений у пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / **И. О. Стома**, И. А. Карпов, А. Л. Усс, Н. Ф. Миланович, С. В. Власенкова // Клинич. инфектология и паразитология. – 2014. – № 3. – С. 19–30.

2. Стома, И. О. Терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина у пациентов онкогематологического профиля / **И. О. Стома** // Рецепт. – 2014. – № 4. – С. 80–85.

3. Стома, И. О. Клинические предикторы бактериальных инфекционных осложнений при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / **И. О. Стома** // Клинич. инфектология и паразитология. – 2014. – № 4. – С. 38–43.

4. Профилактика и лечение инфекционных осложнений у пациентов с острыми лейкозами / И. Ю. Лендина, **И. О. Стома**, И. А. Искров, А. Л. Усс, И. А. Карпов, С. В. Власенкова // Рецепт. – 2014. – № 5. – С. 127–135.

5. Стома, И. О. Clostridium difficile-ассоциированная инфекция у пациентов с онкогематологическими заболеваниями / **И. О. Стома** // Клинич. инфектология и паразитология. – 2014. – Спец. вып. – С. 46–54.

6. Антибактериальная терапия у пациентов с острыми лейкозами / И. Ю. Лендина, **И. О. Стома**, И. А. Искров, А. Л. Усс, И. А. Карпов, С. В. Власенкова // Здоровоохранение. – 2015. – № 1. – С. 71–74.

7. Клиническое значение маркеров сепсиса у пациентов с фебрильной нейтропенией / **И. О. Стома** // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2015. – № 3–4. – С. 126–133.

Статьи в сборниках материалов конференций

8. Эмпирическая антибактериальная терапия инфекционных осложнений у пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / **И. О. Стома**, И. А. Карпов, А. Л. Усс, Н. Ф. Миланович, С. В. Власенкова // Академическая наука – проблемы и достижения : сб. статей 3-й междунар. науч.-практ. конф. в дистанционном формате, Москва, 20–21 февр. 2014 г. – М., 2014. – С. 48–51.

9. Стома, И. О. Клиническое значение эмпирической антибактериальной терапии инфекций у пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / **И. О. Стома** // Материалы Второй республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию клинической фармакологии в Республике Беларусь, Минск, 20 марта 2015 г. – Минск, 2015. – С. 109–112.

Тезисы докладов

10. Клиническое значение адекватности эмпирической антибактериальной терапии инфекций у пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / **И. О. Стома**, И. А. Карпов, А. Л. Усс, Н. Ф. Миланович, С. В. Власенкова // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17, № 2, прил. 1. – С. 45.

11. Стома, И. О. Этиология бактериальных инфекционных осложнений среди реципиентов гемопоэтических стволовых клеток / **И. О. Стома** // Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2015 : сб. тез. докл. 69-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред.: О. К. Кулаги, Е. В. Барковского. – Минск, 2015. – С. 324.

12. Risk factors for febrile neutropenia and bloodstream infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants / **I. Stoma**, A. Uss, I. Karpov, N. Milanovich, I. Iskrov, I. Lendina, S. Vlasenkova / Haematologica. – 2015. – Vol. 100, suppl. 1. – P. 473.

13. Impact of chemotherapy regimens with escalated anthracyclines on incidence of febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia / I. Iskrou, **I. Stoma**, I. Lenzina / Haematologica. – 2015. – Vol. 100, suppl. 1. – P. 718.

14. Risk factors associated with adverse outcome in recipients of haematopoietic stem cell transplants with febrile neutropenia [Electronic resource] / **I. Stoma**, I. Karpov, A. Uss, N. Milanovich, S. Vlasenkova // Abstract (eposter) in Clinical ID: infection in the immunocompromised host and transplant recipients, Copenhagen, Denmark, 2015. – Mode of access: https://www.escmid.org/escmid_library/online_lecture_library/?search=1¤t_page=1&search_term=Risk+factors+associated+with+adverse+outcome+in+recipients+of+haematopoietic+stem+cell+transplants+with+febrile+neutropenia. – Date of access: 25.04.2015.

15. Stoma I. Infectious Diseases 2014. Infection in Immunocompromised Host [Electronic resource] / **I. Stoma**, M. Mandorfer. – 2015. – Mode of access: http://www.aaf-online.org/php/member_area/onlinecases/index.php?act=view&id=1279. – Date of access: 20.06.2015.

Инструкция по применению

16. Алгоритм антибактериального лечения пациентов с лихорадкой и нейтропенией : инструкция по применению № 115-1014 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.11.2014 г. / УО «Белорус. гос. мед. ун-т» ; УЗ «9-я гор. клинич. больница г. Минска» ; сост.: **И. О. Стома**, И. А. Карпов, А. Л. Усс, Н. Ф. Миланович, И. Ю. Лендина, И. А. Искров, С. В. Власенкова. – Минск, 2014. – 15 с.

Стома Ігар Алегавіч

Этыятропная тэрапія бактэрыяльных інфекцый у дарослых пацыентаў пры трансплантацыі гемапаэтычных ствалавых клетак

Ключавыя словы: трансплантацыя гемапаэтычных ствалавых клетак, інфекцыйныя ўскладненні, фактары рызыкі, антыбактэрыяльная тэрапія.

Мэта даследавання: палепшыць вынікі лячэння бактэрыяльных інфекцыйных ускладненняў у дарослых пацыентаў пры трансплантацыі гемапаэтычных ствалавых клетак на аснове стварэння сучасных рэжымаў этыятропнай тэрапіі і прафілактыкі з улікам распаўсюджанасці, спектра і адчувальнасці ўзбуджальнікаў да антыбіётыкаў, клінічных асаблівасцяў і фактараў рызыкі.

Метады даследавання: клінічны, мікрабіялагічны, эпідэміялагічны, статыстычны.

Атрыманя вынікі і іх навізна. Сярод узбуджальнікаў бактэрыяльных інфекцыйных ускладненняў у дарослых пацыентаў пры трансплантацыі гемапаэтычных ствалавых клетак у Рэспубліцы Беларусь пераважаюць грамадноўныя мікраарганізмы, пры гэтым большасць прадстаўнікоў сямейства *Enterobacteriaceae spp.* устойлівыя да цэфаласпарынаў.

Устаноўлены фактары рызыкі развіцця бактэрыяльных інфекцыйных ускладненняў: каланізацыя слізистых абалонак грамадноўнымі патагенамі, адсутнасць антыбактэрыяльнай прафілактыкі. Выяўлена аптымальнае парогавое значэнне С-рэактыўнага бялку пры дыягностыцы бактэрыяльных інфекцый крывацёку. Фактарамі рызыкі 30-дзённай лятальнасці з'яўляюцца: інфекцыя, выкліканая *A. baumannii/P. aeruginosa*, нерацыянальны выбар эмпірычнай антыбактэрыяльнай тэрапіі.

Распрацаваны рэкамендацыі па рацыянальнаму выбару рэжыму антыбактэрыяльнай тэрапіі інфекцыйных ускладненняў у дарослых пацыентаў пры трансплантацыі гемапаэтычных ствалавых клетак.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманя вынікі могуць быць выкарыстаны пры лячэнні і прафілактыцы бактэрыяльных інфекцыйных ускладненняў у рэцыпіентаў гемапаэтычных ствалавых клетак.

Галіна прымянення: інфекцыйныя хваробы, транспланталогія, гематалогія.

РЕЗЮМЕ

Стома Игорь Олегович

Этиотропная терапия бактериальных инфекций у взрослых пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, инфекционные осложнения, факторы риска, антибактериальная терапия.

Цель исследования: улучшить результаты лечения бактериальных инфекционных осложнений у взрослых пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на основе создания современных режимов этиотропной терапии и профилактики с учетом распространенности, спектра и чувствительности возбудителей к антибиотикам, клинических особенностей и факторов риска.

Методы исследования: клинический, микробиологический, эпидемиологический, статистический.

Полученные результаты и их новизна. Среди возбудителей бактериальных инфекционных осложнений у взрослых пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Республике Беларусь преобладают грамотрицательные микроорганизмы, при этом большинство представителей семейства *Enterobacteriaceae spp.* устойчивы к цефалоспорином.

Установлены факторы риска развития бактериальных инфекционных осложнений: колонизация слизистых оболочек грамотрицательными патогенами, отсутствие антибактериальной профилактики. Выявлено оптимальное пороговое значение С-реактивного белка при диагностике бактериальных инфекций кровотока. Факторами риска 30-дневной летальности являются: инфекция, вызванная *A. baumannii/P. aeruginosa*, нерациональный выбор эмпирической антибактериальной терапии.

Разработаны рекомендации по рациональному выбору режима антибактериальной терапии инфекционных осложнений у взрослых пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Рекомендации по использованию: полученные результаты могут быть использованы при лечении и профилактике бактериальных инфекционных осложнений у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток.

Область применения: инфекционные болезни, трансплантология, гематология.

SUMMARY

Stoma Igor Olegovich

Etiotropic therapy of bacterial infections in adult patients receiving hematopoietic stem cell transplantation

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, infectious complications, risk factors, antibacterial therapy.

Objective: to improve treatment results in adult patients with bacterial infectious complications receiving hematopoietic stem cell transplantation by means of creating modern regimens of etiotropic therapy and prophylaxis based on a study of prevalence, spectrum and antibiotic susceptibility of pathogens, clinical features and risk factors.

Methods used in the study: clinical, microbiological, epidemiological, statistical.

Results and their novelty. Gram-negative microorganisms prevail among the causes of bacterial infectious complications in adult patients receiving hematopoietic stem cell transplantation in Republic of Belarus, while the majority of family members of *Enterobacteriaceae spp.* are resistant to cephalosporins.

Risk factors for bacterial infectious complications are established: mucosal colonization by gram-negative pathogens, absence of antibacterial prophylaxis. Optimal cut-off value for C-reactive protein in diagnosis of bacterial bloodstream infections was measured. Risk factors for 30-days mortality are: infection caused by *A. baumannii/P. aeruginosa*, irrational choice of empiric antibacterial therapy.

The guidelines concerning the choice of antibacterial therapy regimen in adult patients with infectious complications receiving hematopoietic stem cell transplantation were designed.

Recommendation for use: results may be used in treatment and prophylaxis of infectious complications among hematopoietic stem cell transplant recipients.

Application area: infectious diseases, transplantology, hematology.

Подписано в печать 09.02.16. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,28. Тираж 60 экз. Заказ 77.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.