

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

И.О.Стома

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

*В статье представлены результаты оригинального исследования влияния адекватности и своевременности назначения эмпирической антибактериальной терапии на летальность среди пациентов с инфекционными осложнениями при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Проведен мультивариантный анализ факторов риска 30-дневной летальности, даны практические рекомендации в отношении антибактериальной терапии инфекций у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток.*

Лечение инфекций у глубоко иммунокомпрометированных пациентов является нелегкой задачей для клинициста. Клинические особенности внутрибольничной инфекции у данной категории пациентов, высокая скорость развития септического шока, а также слабо выраженные клинические и лабораторные проявления инфекции часто являются причинами неудач во врачебной практике. Отдельная проблема – сложность дозирования антибактериальных препаратов у пациентов на фоне химиотерапии вследствие изменений фармакокинетических параметров и потенциальных лекарственных взаимодействий.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) получила 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 и др. Перед проведением процедуры ТГСК пациенту назначается режим кондиционирования – цитостатическая и лучевая терапия для эрадикации кроветворения реципиента и достижения максимальной иммуносупрессии, позволяющей достичь приживления вводимых гемопоэтических стволовых клеток. В настоящее время существует целый ряд режимов кондиционирования различной степени интенсивности. Большинство авторов делят все режимы на две группы: миелоаблативные и немиелоаблативные. Основой данного разделения служат глубина иммуносупрессии и продолжительность цитопении.

Считается, что при использовании миелоаблативных режимов у практически всех пациентов наступает необратимая панцитопения, и естественное восстановление функции костного мозга ма-

ловероятно, что требует проведения ТГСК. Помимо уничтожения (абляции) костного мозга реципиента при миелоаблативных режимах достигается иммуносупрессивный эффект, который снижает вероятность отторжения донорских клеток.

Немиелоаблативные режимы предполагают применение меньших доз химиотерапии и/или облучения, которых недостаточно для уничтожения костного мозга пациента. В свою очередь, при их использовании снижаются продолжительность панцитопении и глубина иммуносупрессии, а также может наблюдаться положительный эффект «трансплантат против опухоли», что снижает риск рецидива опухоли. При применении немиелоаблативных режимов у пациента в ранние сроки после ТГСК может отмечаться состояние «смешанного химеризма», когда в его костном мозге одновременно существуют как собственные клетки, так и клетки донора. Впоследствии при снижении доз иммуносупрессивных препаратов Т-клетки донора уничтожают остатки клеток костного реципиента и индуцируют эффект «трансплантат против опухоли». Имеются данные о меньшей посттрансплантационной летальности при применении немиелоаблативных режимов у отдельных категорий пациентов, постепенно расширяются показания к проведению данного вида кондиционирования, в особенности у пациентов из группы высокого риска.

Угнетение иммунной системы пациента при ТГСК закономерно приводит к развитию инфекционных заболеваний. За последнее десятилетие значительно повысился уровень знаний в области ТГСК: появились новые научные данные о механизмах восстановления иммунной системы, используются новые режимы кондиционирования, продолжают расширяться показания к трансплантации. Однако, несмотря на указанные успехи,

инфекции остаются одной из основных причин летальности среди реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. По данным Центра международных исследований в области трансплантации костного мозга (СIBMTR), который объединяет научные данные более 500 различных центров трансплантации по всему миру, инфекции как основная причина смерти составляют в структуре летальности 7% при аутологичной, 13% – при родственной аллогенной и 18% – при неродственной аллогенной трансплантации [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 можно обсуждать 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 пациенту назначается эмпирическая антибактериальная терапия. Эмпирическая антибактериальная терапия – это назначение антибактериальных препаратов до получения сведений о возбудителе и его чувствительности к данным препаратам. Выбор препарата производится на основе знания наиболее вероятных этиологических агентов конкретных нозологических форм инфекционных заболеваний, спектра активности антибиотиков и уровня приобретенной резистентности к ним в данном регионе и конкретном стационаре.

Стоит подчеркнуть, что по причине особого характера течения осложнений, сниженной иммунологической реактивности, а также невысокого уровня выделения возбудителя инфекций у пациентов с нейтропенией на фоне химиотерапевтического лечения и при ТГСК, в клинической практике обосновано применение термина «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) <500кл/мкл или у пациента с высокой вероятностью снижения АЧН ниже 500кл/мкл в течение следующих 48 часов [2].

Безотлагательное назначение антибактериальной терапии, активной в отношении возбудителя, является ключевым фактором успеха при лечении тяжелых инфекций и сепсиса. Идеальным считается назначение антибиотиков в первый час после поста-

новки диагноза «сепсис» у пациента. На сегодняшний день в научной литературе опубликованы данные касательно влияния на исход заболевания адекватности и своевременности назначения антибактериальной терапии пациентам ОИТР с сепсисом [3–7]. Однако влияние адекватности и своевременности назначения эмпирической антибактериальной терапии на летальность у пациентов при ТГСК до настоящего времени не было исследовано.

Цель настоящего исследования – оценить влияние адекватности и своевременности эмпирической антибактериальной терапии у пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на 30-дневный исход.

#### Материалы и методы

В данное моноцентровое наблюдательное клиническое исследование по типу «случай-контроль» были включены пациенты, перенесшие ТГСК, а также пациенты из листа ожидания на трансплантацию (имеющие показания к проведению ТГСК) на базе Республиканского центра гематологии и пересадки костного мозга в период с января 2013г. по январь 2015г. с микробиологически подтвержденной бактериальной инфекцией кровотока. Объем выборки составил 87 пациентов. В исследование были включены пациенты в возрасте 18–65 лет, 55% составляли женщины, 45% – мужчины. Среди заболеваний, по поводу которых производилась ТГСК, были: острые и хронические лейкозы, множественная миелома, лимфома Ходжкина, В- и Т-клеточные неходжкинские лимфомы, апластическая анемия. Демографические, клинические и лабораторные данные проспективно регистрировались у всех пациентов в процессе подготовки и после проведения ТГСК.

В качестве первичного исхода оценивалась 30-дневная летальность у пациентов с инфекциями кровотока после ТГСК в зависимости от различных факторов риска, в том числе, адекватности и своевременности эмпирической антибактериальной терапии. Дополнительно проводилась оценка возможных предикторов назначения неадекватной стартовой эмпирической терапии. 30-дневная летальность считалась от первого дня выявления критериев фебрильной нейтропии у пациента.

В качестве потенциальных факторов риска в анализ были включены следующие параметры: неадекватность стартовой эмпирической антибактериальной терапии, число замен антибиотиков до выделения возбудителя, несвоевременность назначения адекватной эмпирической антибактериальной терапии (>24ч от момента выявления фебрильной нейтропии), возраст, пол, глубокая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов <100кл/

мкл на день развития фебрильной нейтропении), назначение антибиотиков в течение 1 месяца до процедуры ТГСК, наличие грибковой инфекции, стадия основного заболевания, тип ТГСК (автологичная/аллогенная), схема химиотерапии (миелоаблативная/немиелоаблативная).

Эмпирическая антибактериальная терапия считалась неадекватной 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.

Критериями клинической значимости выделенного возбудителя были приняты следующие условия: клинические признаки инфекции; изоляция из обычно стерильного клинического материала или в количестве более  $10^5$  КОЕ/мл; повторное выделение идентичного по антибиотикограмме возбудителя из одного и того же локуса в последовательных посевах или одновременная изоляция из крови и минимум одного дополнительного локуса; отсутствие альтернативных возбудителей инфекции. Выделение, первичная идентификация возбудителя и определение его чувствительности к антибиотикам проводились в микробиологической лаборатории УЗ «9-я городская клиническая больница» г.Минска, на базе которой функционирует Республиканский центр гематологии и пересадки костного мозга.

В статистическом анализе применялись методы непараметрической статистики для категориальных переменных (критерий хи-квадрат –  $\chi^2$  и точный критерий Фишера для малых выборок), а также методы непараметрической статистики для количественных переменных (критерий Манна-Уитни, отношение шансов). Нормальность распределения признака в выборке определялась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Мультивариантный анализ факторов риска выполнялся методами логистической регрессии для категориальных переменных со значением  $\leq 0,2$  в предварительно проведенном моновариантном анализе. Результаты считались статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ . Обработка и статистический анализ результатов исследования осу-

ществлялись с помощью программы MedCalc Statistical Software v.14.10.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

#### Результаты и обсуждение

Результаты статистического анализа факторов риска 30-дневной летальности у пациентов с бактериальными инфекциями кровотока при ТГСК представлены в таблице.

Статистически значимыми независимыми факторами риска 30-дневной летальности у пациентов с инфекционными бактериальными осложнениями (инфекциями кровотока) явились применение миелоаблативных режимов кондиционирования, а также неадекватность и/или несвоевременность назначения стартовой эмпирической антибактериальной терапии. Полученные результаты подчеркивают важность безотлагательного назначения антибиотиков при развитии фебрильной нейтропении у пациента при ТГСК. Отсроченное введение антибиотиков (позднее 24 часов от появления фебрильной нейтропении) увеличивает риск 30-дневной летальности у данной категории пациентов. Можно предположить, что в отношении реципиентов гемопоэтических стволовых клеток с сепсисом наиболее явно действует правило первого часа (назначение антибиотиков желательно в течение первого часа от постановки диагноза сепсис) в связи с высокой скоростью развития шока на фоне нейтропении [3, 8–10].

При исследовании группы пациентов с неадекватной стартовой эмпирической антибактериальной терапией было определено, что использование антибиотиков в течение 1 месяца до процедуры ТГСК являлось предиктором неадекватного выбора схемы первоначальной терапии (ОШ – 1,44; 95% ДИ – 1,08–3,87;  $p=0,049$ ). Данный феномен можно объяснить более частым выделением высокорезистентных штаммов микроорганизмов у пациентов, получавших антибактериальную терапию незадолго до процедуры ТГСК, вследствие формирования у них приобретенной устойчивости [11–13]. На основании этого можно предположить, что более обоснованное применение антибактериальных препаратов в предтрансплантационный период сможет повысить эффектив-

#### Независимые факторы риска 30-дневной летальности пациентов с инфекциями кровотока при ТГСК по результатам мультивариантного анализа

Фактор риска	30-дневная летальность		
	ОШ	95% ДИ	P
Миелоаблативная схема химиотерапии	1,91	1,19–5,54	0,014
Неадекватная и/или несвоевременно назначенная схема стартовой эмпирической антибактериальной терапии	2,44	1,34–4,17	0,045

ность эмпирической антибактериальной терапии в случае развития инфекционного осложнения в посттрансплантационный период.

Таким образом, с практических позиций важно учитывать анамнез применения пациентом антибиотиков незадолго до процедуры трансплантации (1 месяц), а также возможность формирования резистентности колонизирующей микрофлоры слизистых и кишечника к данным группам антибиотиков при выборе схемы стартовой эмпирической антибактериальной терапии.

#### Выводы

1. Неадекватность и/или несвоевременность назначения эмпирической антибактериальной терапии является независимым фактором риска 30-дневной летальности у пациентов с инфекциями кровотока при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

2. При стратификации на группы риска пациентов с фебрильной нейтропенией при ТГСК необходимо учитывать тип режима кондиционирования (миелоаблативные режимы ассоциированы с большей 30-дневной летальностью).

3. Назначение антибиотиков в течение предыдущего месяца является фактором риска выбора неадекватной стартовой эмпирической антибактериальной терапии у пациентов при ТГСК, что следует учитывать при сборе анамнеза и выборе рациональной схемы антибактериальной терапии. Профилактическое применение антибиотиков перед запланированной ТГСК должно быть строго обосновано.

4. Выбор стартовой схемы эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении у пациентов при ТГСК должен быть основан на эпидемиологических, клинических и анамнестических факторах риска. Предпочтительны схемы, эффективные в отношении широкого спектра возможных возбудителей, с последующей деэскалацией [14].

#### Литература

1. Pasquini M.C., Wang Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR Summary Slides, 2013. Available at: <http://www.cibmtr.org>.
2. Freifeld, A.G. 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; 52(4): E56–E93.
3. Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H. [et al.] Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Crit Care Med*, 2004; 32: 858–873.
4. Garnacho-Montero J., Garcia-Garmendia J.L., Barrero-Almodovar A [et al.] Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis // *Crit Care Med*, 2003; 31: 2742–2751.
5. Harbarth S., Garbino J., Pugin J. [et al.] Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival

in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis // *Am J Med*, 2003; 115: 529–535.

6. MacArthur R.D., Miller M., Albertson T. [et al.] Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial // *Clin Infect Dis.*, 2004; 38: 284–288.
7. Valle's J., Rello J., Ochagavi'a A. [et al.] Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival // *Chest* 2003; 123: 1615–1624.
8. Poon, L.M. Risk factors for adverse outcomes and multidrug-resistant Gram-negative bacteraemia in haematology patients with febrile neutropenia in a Singaporean university hospital / L.M.Poon [et al.] // *Singapore medical journal*, 2012; 53(11): 720–725.
9. Barton, T.D. Infectious complications the year after autologous bone marrow transplantation or peripheral stem cell transplantation for treatment of breast cancer / T.D.Barton [et al.] // *Clinical infectious diseases*, 2001; 32(3): 391–395.
10. Engels, E.A. Early infection in bone marrow transplantation: quantitative study of clinical factors that affect risk / E.A.Engels [et al.] // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 1999; 28(2): 256–266.
11. Bock, A.M. Bacteremia in blood or marrow transplantation patients: clinical risk factors for infection and emerging antibiotic resistance / A.M.Bock [et al.] // *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2013; 19(1): 102–108.
12. Averbuch, D. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia / D.Averbuch [et al.] // *Haematologica*, 2013; 98(12): 1826–1835.
13. Van de Sande-Bruinsma, N. Antimicrobial Drug Use and Resistance in Europe / N. van de Sande-Bruinsma [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*, 2008; 14(11): 1722–1730.
14. Tomblyn, M. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective / M.Tomblyn [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2009; 15(10): 1143–1238.

#### CLINICAL SIGNIFICANCE OF EMPIRICAL ANTIBIOTIC THERAPY OF INFECTIONS IN PATIENTS AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

##### I.O.Stoma

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Results of the original research on the influence of adequacy and timeliness of empirical antibacterial therapy upon lethality among patients with infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation were presented in this article. A multivariate analysis of the risk factors for a 30-day lethality was made, and practical recommendations concerning antibacterial therapy of infections in recipients of hematopoietic stem cells were given.