

Профилактические режимы ведения больных и подходы к оптимизации сопроводительной терапии при трансплантации костного мозга

С.Н. Абдусаламов, К.Н. Мелкова, Н.В. Горбунова, Т.З. Чернявская

Protective environment, preventative care and approaches to optimizing supportive care after bone marrow transplantation

S.N. Abdusalamov, K.N. Melkova, N.V. Gorbunova, T.Z. Chernyavskaya

SUMMARY

The paper analyses the literature data, as well as author's own experience of the influence of protective environment and preventative care for incidence of complications after haematopoietic cell transplantation (HCT). By using their own large material (181 HCT) authors have shown that preventative care and optimization of drug management could substantially reduce the necessity in intensive care and improve outcomes.

Keywords

stem cell transplantation, protective environment, preventative care, intensity of supportive care.

N. N. Blokhin Cancer Research Center, RAMS, Moscow

Контакты: sergeyhome@mail.ru

Принято в печать: 15 марта 2010 г.

РЕФЕРАТ

В статье приведены литературные и проанализированы собственные данные о роли профилактических режимов ведения больных для предотвращения осложнений после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). На значительном собственном материале (181 трансплантация) показано, что внедрение профилактических режимов ведения больных в сочетании с оптимизацией лекарственной терапии приводит к значительному сокращению потребности в интенсификации сопроводительной терапии и существенному улучшению исходов ТГСК.

Ключевые слова

трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, профилактические режимы ведения больных, интенсивная сопроводительная терапия.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящей статье мы остановимся на некоторых разработанных и внедренных методиках оптимизации сопроводительной интенсивной терапии [1] для профилактики и лечения инфекционных осложнений в посттрансплантационный период, вклад которых в структуру посттрансплантационной летальности до настоящего времени остается значительным.

У больных с онкологическими заболеваниями, получивших химиолучевую терапию, закономерно возникают иммуносупрессия различной степени тяжести и нейтропения вплоть до длительного агранулоцитоза. Цитостатики, инъекции, венозные катетеры повреждают так называемые анатомические барьеры больного (кожу, слизистые оболочки полости рта, ЖКТ, трахеи и бронхов), в результате чего различные микроорганизмы достаточно легко проникают в организм пациента, вызывая развитие тяжелых инфекционных осложнений (сепсис, пневмония и т. д.), служащих одной из причин летальных исходов у таких больных. Тяжесть и частота возникновения инфекционного процесса зависят от глубины

нейтропии (менее $500 \times 10^9/\text{л}$ и, особенно, ниже $100 \times 10^9/\text{л}$) и ее продолжительности (более 10 дней) [2–5]. Так, например, после аллогенных трансплантаций костного мозга инфекции различной степени тяжести имеют около 75 % пациентов [6, 7].

Возбудитель потенциально смертельной инфекции может попасть в организм больного экзогенным (с вдыхаемым воздухом, водой из водопровода, пищей, при контакте с предметами мебели и медицинским оборудованием, руками или одеждой родственников или медицинского персонала и т. п.) или эндогенным путем (собственная флора ЖКТ, кожи) [8]. Микроорганизмы, колонизирующие отделение стационара, которые через некоторое время после госпитализации пациента начинают определяться в его собственной флоре, служат причиной более 50 % всех инфекционных осложнений (госпитальная инфекция) [9].

Для уменьшения частоты инфекционных осложнений в период агранулоцитоза и иммуносупрессии лечение таких больных осуществляют, используя особые защитные условия и выполняя определенные мероприятия, т. е. обеспечивая профилактический

режим ведения больного [5]. Мероприятия профилактических режимов разрабатываются на основе стандартных правил асептики, антисептики и эргономики с учетом требований Минздравсоцразвития РФ и рекомендаций литературы [4, 5, 10–12] и могут различаться в разных центрах.

Профилактический режим ведения больного в рассматриваемых клинических ситуациях обычно включает:

- асептический режим содержания пациента с выполнением правил «обратной изоляции» (reverse-barriger) [5], который принципиально отличается от «изоляции при инфекционных заболеваниях», т. к. целью является не изолировать источник инфекции, а, наоборот, исключить возможность заражения пациента от внешних источников;
- меры по снижению микробной контаминации пациента;
- правила работы с венозными катетерами;
- медикаментозную профилактику инфекции (противомикробные препараты, колониестимулирующие факторы (Г-КСФ), иммуноглобулины и др.).

Также важный аспект деятельности отделения — рациональная антибактериальная терапия инфекций у пациентов с нейтропенией.

Применение профилактического режима ведения больного с выполнением правил «обратной изоляции» предусматривает госпитализацию в палату-изолятор и соблюдение всех правил режима еще до начала лечения с целью уменьшить возможность контаминации больничной флорой. Ре-

жим отменяется после стойкого восстановления показателей гранулоцитопоза (нейтрофилы более $1000 \times 10^9/\text{л}$ не менее чем в двух последовательных анализах). Асептический режим подразумевает строгую изоляцию, соблюдение мер профилактики для минимизации возможности воздушной инфекции (*airborne organisms*). В палатах поддерживаются условия чистоты воздуха по классу 0, в зале — по классу 2. «Чистая» зона создается за счет однонаправленного (ламинарного) вертикального или горизонтального потока воздуха, который подается от НЕРА-фильтров, обеспечивающих его стерилизующую фильтрацию. Разделение помещения палат и зала «чистой» зоны осуществляется перепадом давления; чистота воздуха в «чистой» и соседней зонах обеспечивается не однонаправленным (турбулентным) потоком воздуха, прошедшим очистку фильтрами. В табл. 1–5 представлены нормативы, касающиеся микробной обсемененности, и некоторые требования к асептическому профилактическому режиму ведения больных [10, 13]. Для защиты от экзогенной инфекции предусматривается применение специального комплекса ограничительных мероприятий, в т. ч. соблюдение персоналом всех правил работы в операционной и в каждой палате в отдельности. Техника работы медицинского персонала уменьшает возможность передачи флоры от пациента к пациенту и от персонала к пациенту.

Медикаментозная профилактика инфекции у пациентов с нейтропенией — один из важных компонентов профилактического режима. В литературе описано сокращение часто-

Таблица 1. Характеристика используемых помещений и зон асептического блока

Класс помещения	Зоны асептического блока	Предельно допустимое число КОЕ в 1 м ³ воздуха	Предельно допустимое число частиц в 1 м ³ воздуха		Класс помещения по	
			≥ 0,5 мкм	≥ 5 мкм	ГОСТ Р 50766-95	ИСО 14644-1
0	Асептическая палата	1	3500	30	Р 5 (100)	ИСО-5
1	—	10	35 000	300	Р 6 (1000)	ИСО-6
2	Зал и рабочий отсек «белой» зоны	100	350 000	3000	Р 7 (10 000)	ИСО-7
3	Помещения «серой» зоны	500	3 500 000	30 000	Р 8 (100 000)	ИСО-8

Таблица 2. Допустимое количество микробной обсемененности воздуха асептического отделения (в условиях 50-кратного воздухообмена в час)

Место отбора проб	Условия работы	Общее кол-во микроорганизмов в 1 м ³ воздуха		
		Кол-во <i>St. aureus</i> в 250 л воздуха	Кол-во грамотрицательных микроорганизмов в 1 м ³ воздуха	
Асептические палаты	До помещения больного	≤ 50	0	0
	Во время пребывания больного	≤ 250	≤ 2	≤ 2
Процедурная	До начала работы	≤ 50	0	0
	Во время работы	≤ 200	0	0
Коридор асептического отделения	До начала работы	≤ 100	0	0
	Во время работы	≤ 350	≤ 4	0

Таблица 3. Допустимое количество микробной обсемененности воздуха асептического отделения (в условиях 300-кратного воздухообмена в час)

Место отбора проб	Условия работы	Общее кол-во микроорганизмов в 1 м ³ воздуха		
		Кол-во <i>St. aureus</i> в 250 л воздуха	Кол-во грамотрицательных микроорганизмов в 1 м ³ воздуха	
Асептические палаты	До помещения больного	≤ 20	0	0
	Во время пребывания больного	≤ 50	0	0
Процедурная	До начала работы	≤ 25	0	0
	Во время работы	≤ 55	0	0
Коридор асептического отделения	До начала работы	≤ 30	0	0
	Во время работы	≤ 60	0	0

Таблица 4. Допустимое количество микробной обсемененности постельного и нательного белья в асептических палатах

Условия работы	Общее кол-во микроорганизмов на отпечатке 4 см ²	Кол-во <i>St. aureus</i> на отпечатке 4 см ²	Кол-во грамотрицательных микроорганизмов на отпечатке 4 см ²
До помещения больного в палату	0	0	0
Во время пребывания больного в палате (через 4–5 ч)	≤ 10	≤ 3–5	≤ 1–2

Таблица 5. Требования к соблюдению асептического режима

Требования к помещению	<p>Размещение пациента в отдельной специально оборудованной палате</p> <p>Уборка в палатах-изоляторах по особым правилам, описанным в инструкциях, прилагающихся к палатам</p> <p>Контроль работы систем очистки воздуха в соответствии с регламентом контроля и обслуживания оборудования</p> <p>Применение внутри палаты светильников закрытого типа, способных выдерживать санитарную обработку дезинфицирующими средствами</p> <p>Не разрешается наличие комнатных растений и срезанных цветов на территории всего отделения (риск аспергиллеза)</p>
Правила санитарного контроля	<p>Мебель, элементы обстановки, тонометр и фонендоскоп, инвентарь для уборки палаты и др. должны быть маркированы (№ палаты), в других помещениях не используются</p> <p>Все предметы, вносимые в палату, подвергаются антисептической обработке (стерилизации)</p> <p>Для пациента используется только стерильное постельное и нательное белье</p> <p>Смена белья осуществляется по необходимости, но не менее 1 раза в сутки</p>
Техника работы медицинского персонала и ограничение контактов	<p>При необходимости входа в палату медицинский персонал надевает стерильную спецодежду и соблюдает правила работы в операционной</p> <p>Передняя стенка палаты конструктивно позволяет осуществлять большую часть работы с пациентом без непосредственного контакта и входа в палату</p> <p>Исключаются контакты с другими пациентами</p> <p>В отделение не допускаются посетители (включая медперсонал) в верхней одежде и без сменной обуви</p> <p>Сотрудники переодеваются в больничную форму вне отделения (специальная раздевалка)</p> <p>Для пациентов, которым разрешены прогулки, при выходе из отделения (вне его) организуется гардеробная для хранения прогулочной и больничной одежды и обуви</p> <p>Посещения и встреча родственников больных с медицинским персоналом проводятся вне отделения</p>
Меры по снижению микробной контаминации пациента	<p>Частое мытье рук антисептическим мылом</p> <p>Ежедневные протирание кожи всего тела раствором октенисепта (200 мл на обработку)</p> <p>Полоскание рта после каждого приема пищи и на ночь раствором октенисепта</p> <p>Пациенту рекомендуется использовать только мягкую зубную щетку</p> <p>Туалет промежности — после стула 0,01–0,02% раствором калия перманганата (розовый), или 0,05% водным раствором хлоргексидина, или октенисептом</p>
Низкомикробная диета	<p>Исключить прием свежих овощей и фруктов</p> <p>Разрешается употребление воды только кипяченой; минеральную, питьевую в бутылках, напитки фабричного производства употреблять не разрешается</p> <p>Кипяченую воду, если она хранится в бутылке или графине с крышкой, можно использовать в течение суток после кипячения</p> <p>Молочные продукты можно использовать в течение суток после вскрытия упаковки при условии хранения в холодильнике в закрытом виде</p> <p>Строжайше запрещены молотый перец и другие молотые пряности, а также чай «в пакетиках» (пути передачи грибковой инфекции)</p>
Бактериологический контроль палаты-изолятора, отделения и персонала	<p>Один раз в месяц выполняется забор проб воздуха аппаратом Кротова или методом седиментации (см. табл. 6) и последующий бактериологический анализ проб воздуха в палате, тамбуре, санузле, коридоре напротив палаты</p> <p>Ежемесячно выполняются смывы (см. табл. 6) с поверхностей предметов в палате (обязательно ручки дверей, стетоскоп, стойка для системы в/в введения, перфузионный насос), с носика крана умывальника, из флакона с жидким мылом, из слива раковины (контролируется контаминация синегнойной палочкой)</p> <p>В день забора проб воздуха выполняется выборочный бактериологический контроль контаминации медицинского персонала (посевы с рук, со слизистой носа, плотки)</p>

Таблица 6. Правила взятия проб для бактериологического контроля

Пробы воздуха (аппарат Кротова)	<p>Для определения общего содержания микроорганизмов в 1 м³ через аппарат пропускают 100 л воздуха со скоростью 25 л/мин (4 мин), для определения золотистого стафилококка — 250 л воздуха (10 мин). Содержимое воздуха аппаратом Кротова фиксируется на 2% питательном агаре, для плесневых грибов — на среде Сабуро, для золотистого стафилококка — на желточно-солевом агаре. Через сутки инкубации при температуре 37 °С проводят подсчет числа выросших колоний на средах в чашках Петри на 1 м³ воздуха. Подозрительные колонии подвергают дальнейшему исследованию. Данные по микробной контаминации воздуха приведены в табл. 1–4</p>
Пробы воздуха (метод седиментации)	<p>На рабочий стол помещают две чашки Петри с 2% питательным агаром и открывают их на 15 мин. Через 2 сут инкубации при температуре 37 °С проводят подсчет числа выросших колоний на средах. Допускается рост не более 3 колоний на чашке</p>
Смывы с поверхностей	<p>Смывы проводят стерильным ватным тампоном на палочках, погруженных в пробки с 5 мл стерильной 1% пептонной водой. Влажным тампоном выполняют смыв с площади не менее 100 см², тщательно протирая поверхность. Тампон помещают обратно в пробирку с 1% пептонной водой. Из каждой отобранной пробы проводят посев непосредственно влажным тампоном на чашку Петри с желточно-солевым агаром. Для выделения золотистого стафилококка 0,5 мл смывной жидкости засевают в 0,5 мл бульона. Для выявления энтеробактерий и <i>P. aeruginosa</i> посев проводят из пробирок после инкубации в течение 18–20 ч при температуре 37 °С на среду Эндо</p>

ты инфекционных осложнений у больных с нейтропенией в результате раннего (до возникновения лихорадки) назначения противомикробных препаратов. Однако преимущество профилактического назначения антибиотиков широкого спектра действия нивелируется токсичностью, ростом резистентности и вторичной микозной инфекцией. Наибольшую опасность представляет формирование резистентных к антибиотикам штаммов микроорганизмов [8]. Наиболее высок риск развития резистентных инфекций у больных с выраженным агранулоцитозом (< 100/мкл), поражением кожи и слизистых оболочек, длительной катетеризацией центральных вен, иммунными нарушениями и воспалительными процессами, имплантатами, поражением периодонта, а также у лиц, перенесших (незадол-

го до начала химиотерапии) хирургическое лечение по поводу стоматологических заболеваний. К факторам риска могут относиться также индивидуальные особенности пациента.

Антибактериальная профилактика при нейтропении проводится чаще всего триметопримом/сульфаметоксазолом и фторхинолонами. Триметоприм/сульфаметоксазол показал свою эффективность, снижая частоту инфекционных осложнений, преимущественно в группе пациентов с острыми лейкозами и длительной (> 2 нед.) цитопенией. Важно, что этот препарат не обладает активностью в отношении синегнойной палочки, однако его применение высокоэффективно для профилактики пневмоцистной пневмонии, независимо от содержания нейтрофилов в периферической крови.

Пациентам, имеющим относительно высокий риск развития пневмоцистной пневмонии (с ВИЧ-инфекцией, после аллогенной трансплантации костного мозга, при лечении пуриновыми аналогами и др.), показано профилактическое применение триметоприма/сульфаметоксазола. Осложнениями такой профилактики является формирование резистентных штаммов, кандидоз слизистых оболочек ротовой полости, иногда — миелосупрессия.

Применение фторхинолонов для профилактики нейтропенической инфекции не менее эффективно, чем использование триметоприма/сульфаметоксазола. Этот режим активно применяется в онкологической и онкогематологической практике по сегодняшний день. В ряде клиник у больных с нейтропенией для профилактики инфекции используют фторхинолоны III и IV поколений (левофлоксацин, моксифлоксацин) с большей активностью против грамположительных микроорганизмов. Фторхинолоны нельзя применять для профилактики у детей до 12 лет, в стационарах, где ранее выявлялись резистентные к этому препарату штаммы, а также в случае включения фторхинолонов в схемы эмпирической терапии фебрильной нейтропении.

Ванкомицин, применяемый парентерально, несмотря на свою высокую эффективность для профилактики грамположительных инфекций, особенно катетер-ассоциированных, не может быть рекомендован для профилактики (в т. ч. в сочетании с фторхинолонами) из-за высокого риска селекции резистентных штаммов. По этой же причине нецелесообразно включать в схемы профилактики линезолид, который к тому же может провоцировать миелосупрессию.

Таким образом, для пациентов, у которых прогнозируется развитие глубокой нейтропении ($< 100 \times 10^9/\text{л}$) продолжительностью 7 дней и более, в качестве антибиотико-профилактики рекомендовано применение фторхинолонов в монорежиме. Больным, у которых прогнозируется кратковременная (< 7 дней) и/или неглубокая нейтропения, профилактическое использование antimicrobных препаратов не показано [14].

Вопрос о проведении **противомикозной профилактики** особенно актуален в связи с ростом частоты микозов, а также сложностями их диагностики и лечения. Рекомендовано обязательное профилактическое применение antimicrobных препаратов только для пациентов с аллогенной трансплантацией костного мозга, а также в курсах индукции при острых лейкозах и миелодиспластическом синдроме [14]. В данном случае профилактика приводит к снижению частоты как поверхностных, так и глубоких микозов и уменьшает связанную с ними летальность. В остальных случаях рутинное профилактическое использование antimicrobных препаратов (флуконазола, итраконазола, малых доз амфотерицина В, вориконазола) не рекомендуется. После аутологичной трансплантации противогрибковая профилактика инвазивного кандидоза проводится только при развитии мукозита. Первичной лекарственной профилактики аспергиллеза не существует. У пациентов с документированным аспергиллезом в анамнезе интенсивная химиотерапия проводится на фоне профилактического применения вориконазола (вторичная профилактика). У пациентов после аллогенных ТГСК в случае развития острой реакции «трансплантат против хозяина» II–IV степени проводится профилактика позаконазолом [14]. Необходимо отметить, что профилактика азолами может привести к селекции высокорезистентных штаммов дрожжеподобных грибов, таких как *Candida krusei* [15].

Профилактика вирусной инфекции у больных с нейтропенией обычно не выполняется. Исключение составляют пациенты, у которых в схемах химиотерапии применяются пуриновые аналоги (флударабин и т. п.). Также оправдан

профилактический режим назначения противовирусных препаратов для больных с ТГСК, имеющих в анамнезе герпесвирусную инфекцию. В большинстве случаев при отсутствии симптомов вирусной инфекции даже у пациентов с нейтропенической лихорадкой эмпирическая терапия противовирусными препаратами не показана. Лечение ацикловиrom проводится только при появлении симптомов поражения кожи или слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса или вирусом *varicella-zoster*. При этом, даже если сопутствующая вирусная инфекция не является причиной лихорадки, назначение ацикловира способствует процессу заживления поражений, которые служат входными воротами для бактерий и грибов. Так, у некоторых пациентов с гемобластомами, лихорадкой и нейтропенией, получавших ацикловир с целью лечения инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, отмечалась более высокая эффективность терапии лихорадки, чем у пациентов, не лечившихся противовирусными препаратами [16]. Новые препараты, такие как валацикловир и фамцикловир, лучше адсорбируются после приема внутрь, чем ацикловир, и имеют более длительный период полувыведения.

Системная инфекция и болезни, вызванные цитомегаловирусом, редко являются причиной лихорадки у пациентов с нейтропенией. Исключение составляют больные, которым проводилась аллогенная трансплантация костного мозга. Для лечения цитомегаловирусной инфекции используется ганцикловир или фоскарнет.

Применение факторов роста и внутривенных иммуноглобулинов также иногда используется в комплексе профилактических мероприятий для снижения инфекционных осложнений. Гемопоэтические факторы роста (Г-КСФ, ГМ-КСФ) в качестве дополнительного лечения пациентов с нейтропенической лихорадкой способствуют сокращению продолжительности нейтропении, но не влияют на продолжительность лихорадки и потребность в antimicrobных препаратах. Ни в одном исследовании не показано снижения летальности от инфекций при применении КСФ [17]. Использование гемопоэтических факторов роста может быть показано только в случае, когда предполагается ухудшение течения болезни и медленное восстановление гемопоэза. Назначение Г-КСФ при нейтропении может обсуждаться в случаях развития пневмонии, периодической артериальной гипотензии, тяжелых синуситов, системных микозов, сепсиса и связанной с ним полиорганной недостаточности. Лечение КСФ может быть показано пациентам с тяжелой нейтропенией на фоне инфекционных осложнений при отсутствии эффекта от адекватной эмпирической antimicrobной терапии.

Введение внутривенного человеческого иммуноглобулина при проведении химиотерапевтического лечения показано больным с исходной гипогаммаглобулинемией (например, при множественной миеломе, хроническом лимфолейкозе). Режим введения — 1 раз в неделю в дозе 300 мг/кг на 1 введение, начиная за сутки до курса химиотерапии или кондиционирования. В случае аллогенной трансплантации костного мозга доза иммуноглобулина составляет 500 мг/кг на 1 введение.

Антибактериальная терапия инфекционных посттрансплантационных осложнений у пациентов аналогична таковой при нейтропении. Общая тенденция к интенсификации химиотерапевтических программ (эскалация доз цитостатиков, сокращение интервала между курсами) приводит к значительному росту контингента больных с выраженной, часто достаточно продолжительной нейтропенией. Риск развития инфекционных осложнений возрастает уже при снижении уровня нейтрофилов в крови менее $1000 \times 10^9/\text{л}$ и зна-

чительно повышается при глубоком агранулоцитозе (менее $500 \times 10^9/\text{л}$ и, особенно, менее $100 \times 10^9/\text{л}$), а также при продолжительной нейтропении (более 2 нед.) [5].

Клинические признаки инфекции у пациентов с иммуносупрессией чаще всего отсутствуют или выражены минимально. В 50–70 % случаев единственным симптомом является повышение температуры тела, распознать локализацию инфекционного процесса можно не более чем у 30–40 % пациентов, а выделить и идентифицировать микроорганизмы (из крови или других диагностически значимых биосубстратов) — лишь в 20–25 % случаев [18]. Под терминами «нейтропеническая лихорадка» или «фебрильная нейтропения» подразумевается однократное повышение температуры тела более $38,3^\circ\text{C}$ или повышение выше 38°C в течение более 1 ч в период агранулоцитоза, не связанное с внешними причинами (например, введением пирогенных веществ) или очагом инфекции (например, пневмония) [5]. Таким образом, основой терапии инфекционных осложнений у больных с нейтропенией является эмпирическое назначение антибактериальных препаратов.

При выборе антимикробных средств в период миелотоксического агранулоцитоза обычно ориентируются на результаты ранее проведенных исследований, в которых были установлены возбудители инфекций, выделенные из крови, их чувствительность к антибиотикам. К типичным возбудителям лихорадки у пациентов с нейтропенией относятся грамположительные стафилококки — *S. aureus*, коагулаза-негативные *S. epidermidis*, зеленящие (*S. faecalis/faecium*, *Corynebacterium spp.*) и грамотрицательные микроорганизмы — *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* Грибковые инфекции чаще всего являются суперинфекциями, но иногда грибы (рода *Candida* или др.) могут быть первичными этиологическими агентами. Наиболее частая локализация очагов инфекции при нейтропении: легкие, кожа (в т. ч. места манипуляций — инъекций, установки катетеров и др.), ЖКТ (полость рта, глотка, нижняя треть пищевода, кишечник и прямая кишка), мочевые пути, промежность (включая перианальную область), придаточные пазухи носа.

Поскольку при нейтропении возможно быстрое прогрессирование инфекционного процесса, а срочная дифференциальная диагностика между ранними проявлениями бактериальных осложнений и неинфекционным процессом затруднена, эмпирическая антимикробная терапия должна быть начата немедленно у всех больных при развитии лихорадки в период агранулоцитоза. Пациентам с нейтропенией, без лихорадки, но имеющим признаки инфекции, также назначается эмпирическое лечение. Больной с нейтропенией без инфекционных осложнений или лихорадки в проведении антибактериальной терапии не нуждается.

Несмотря на многочисленные исследования, которые проводятся с 70-х годов прошлого века, до настоящего времени не предложено единого режима эмпирической антибактериальной терапии для пациентов с нейтропенической лихорадкой. Эмпирическое лечение может выполняться одним препаратом — монотерапия (цефепим, циластатин, меропенем) — либо сочетанием антибиотиков: аминогликозид + цефалоспориин широкого спектра (цефепим, цефтазидим) или аминогликозид + пенициллин, активный в отношении *Pseudomonas*, с ингибитором β -лактамаз.

При стабильном состоянии пациента оценка эффективности стандартно проводится на 4–5-й день после начала антибактериальной терапии [14, 19]. Критериями оценки состояния больного служат стабильность гемодинамики, частота возникновения ознобов, динамика лихорадки и очагов инфекции. При ухудшении состояния больного или появлении но-

вых очагов инфекции выбор очередного антимикробного препарата определяется результатами микробиологических исследований или клиническими симптомами возникшего инфекционного процесса. Если не удастся выявить очаг инфекции или вызвавший лихорадку микроорганизм, чаще всего дополнительно назначают ванкомицин или антимикотический препарат. Эмпирическая противогрибковая терапия показана при лихорадке, сохраняющейся более 96 ч после начала эмпирической антибактериальной терапии. Основанием для назначения противомикозного агента в лечебных дозах служит сохранение глубокой нейтропении ($< 100 \times 10^9/\text{л}$), особенно длительной (> 2 – 3 нед.), колонизация слизистых оболочек ЖКТ грибами рода *Candida*, применение глюкокортикоидов, наличие пневмонии. Ванкомицин чаще добавляют при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию, выраженный стоматит, обусловленный грамположительными бактериями, колонизация слизистой оболочки ЖКТ резистентными штаммами стрептококка или метициллин-резистентного золотистого стафилококка.

По стандартам отмена антибактериальной терапии, продолжительность которой должна составлять не менее 7 дней, проводится только после нормализации температуры тела (максимальный подъем до $37,3^\circ\text{C}$ вечером) в течение не менее 5 последовательных дней; при отсутствии очагов инфекции; отрицательных посевах крови (и мочи, если в дебюте лихорадки имелся рост микрофлоры в моче); уровне нейтрофилов крови не менее 500/мкл в двух последовательных анализах крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящий анализ включена 181 трансплантация ГСК (10 аллогенных и 171 аутологичных), выполненная в отделении трансплантации костного мозга и интенсивной химиотерапии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН за период 2005–2009 гг. (характеристика ТГСК см. [1]).

Исследование по оптимизации тактики предупреждения и лечения угрожающих жизни осложнений при ТГСК у онкологических больных было начато в 2006 г. из-за необходимости принципиальной интенсификации лечебных программ, применяемых в отделении трансплантации костного мозга. Основной целью при этом было внедрение в клиническую практику нашего центра выполнения аллогенных ТГСК и использования миелоаблятивных режимов кондиционирования, содержащих тотальное терапевтическое облучение (ТТО), предсказуемо приводящих к увеличению частоты и тяжести посттрансплантационных осложнений и летальности.

Профилактические режимы ведения больных после ТГСК применялись в настоящем исследовании в трех вариантах. Система дополнительной очистки воздуха была одинаковой для всех ТГСК, комплекс профилактических мероприятий для снижения частоты и тяжести инфекционных осложнений выполнялся у всех пациентов, однако наблюдался ряд отличий, касающихся асептического режима, лекарственной профилактики и противомикробной терапии.

Первый — наиболее строгий вариант асептического режима выполнялся с соблюдением всех правил, представленных в табл. 1–6 и табл. 7, при одноместном размещении пациента в палате-изоляторе. Использовался при подготовке и выполнении трансплантаций:

- аллогенных гемопоэтических стволовых клеток;
- аутологичных с режимами кондиционирования, содержащими ТТО или бусульфан в миелоаблятивных дозах;
- при прогнозе глубокой цитопении и иммуносупрессии длительностью более 3 нед.

Таблица 7. Дополнительные параметры строгого асептического режима

Параметр	Описание
Лекарственная профилактика [14, 20, 21]	Отказ от профилактического (до возникновения инфекции) назначения парентеральных антибиотиков широкого спектра действия Отказ от рутинной первичной противогрибковой профилактики в случае аутологичной ТГСК Индивидуальное решение вопроса о профилактике вирусных инфекций, исходя из анамнеза и результатов лабораторных тестов Отказ от рутинного применения в посттрансплантационный период Г-КСФ Отказ от полипрагмазии
Эмпирическая антибактериальная терапия [14, 22]	Монотерапия Добавление или смена антибиотика проводится только по строгим клиническим и лабораторным показаниям
Порядок работы с центральными венозными катетерами (ЦВК) [23–26]	Область выходного кожного отверстия обрабатывается не менее 3 раз в неделю (при наличии показаний — чаще) Для фиксации ЦВК используются прозрачные пластырные повязки (типа Tegaderm), позволяющие проводить наблюдение за местом катетера без удаления повязки, что предотвращает их частые смены Обработка проводится йодсодержащим антисептиком (повидон-йод) и 70% спиртом, мази с антибиотиками не используются (субстрат для контаминации грибами, резистентной флорой) Манипуляции с ЦВК допускаются в минимальном объеме при строгом соблюдении стерильности Каждая линия катетера по окончании инфузии промывается и заполняется раствором 5 мл гепарина в концентрации 100 ЕД/мл или ЭДТА в концентрации 20 мг/мл (последний имеет свойство тормозить рост эпидермального стафилококка) При круглосуточных инфузиях смена систем для инфузий выполняется 1 раз в сутки Инфицирование ложа ЦВК Обязательно проводятся: • микробиологическое исследование отделяемого • антибактериальная терапия ванкомицином в/в Удаление ЦВК проводится в случае: • отсутствия эффекта от терапии в первые 2–3 дня • при рецидиве инфекции • инфицирования подкожного канала • инфицирования канала катетера (появление лихорадки с ознобом после введения препаратов в катетер) Дислокация ЦВК Отказ от попыток восстановления проходимости ЦВК с помощью проводника, а также перемещением трубки катетера в кожном канале Запрет на ввод ЦВК обратно при частичном его выпадении (убедившись, что ЦВК остается в вене, допустимо зафиксировать его в новом положении)

Первую группу составили 76 аутологичных и 10 аллогенных ТГСК, выполненных преимущественно в период 2007–2009 гг. В группу аллогенных ТГСК вошли 7 мужчин и 3 женщины в возрасте от 17 до 53 лет (медиана 25,5 года) с острым лейкозом (8 человек), хроническим миелолейкозом (1), множественной миеломой (1), четверо из которых находились в фазе прогрессирования основного заболевания. В качестве источника ГСК в большинстве случаев (9 больных) использовался костный мозг (КМ), в одном случае для ТГСК применялось сочетание КМ и стволовых клеток периферической крови (СКПК). У 7 больных в качестве режима кондиционирования применялся бусульфан 16 мг/кг в сочетании с циклофосфаном 120 мг/кг, у двоих — ТТО 12 Гр + циклофосфан 120 мг/кг, у 1 — ТТО 2 Гр + флударабин.

При втором варианте асептического режима было предусмотрено одностороннее размещение пациентов без соблюдения персоналом требований, представленных в табл. 5–7. Соблюдались определенные требования кустроюству отделения, периодичности и объему ряда санитарно-гигиенических мероприятий для уменьшения микробной контаминации больных, профилактике повреждения естественных защитных барьеров (кожи, слизистых оболочек), организации питания пациентов. Режим применялся в случаях, если ожидаемая постцитостатическая иммуно- и миелосупрессия была короткой, т. е. при трансплантации аутологичных СКПК после немиелоаблятивных режимов кондиционирования у пациентов с лимфомами и высоких доз мелфалана (200 мг/м² у пациентов с множественной миеломой — ММ). Группу составили 43 ТГСК, выполненные в 2005–2006 гг.

При третьем варианте соблюдались все правила строгого асептического режима (см. табл. 1–7), но при двухместном размещении больных. Данный профилактический

режим применялся при выполнении аутологичных ТГСК у пациентов с лимфомами с немиелоаблятивными режимами кондиционирования и у больных ММ после высоких доз мелфалана. В данную группу вошло 52 ТГСК, выполненные преимущественно в период 2007–2009 гг.

Характеристика групп аутологичных трансплантаций соответственно изложенным выше вариантам профилактического режима представлена в табл. 8. Все три группы были сопоставимы по возрасту, полу и фазе болезни. Во 2-й группе по сравнению с 1-й было больше пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ), меньше — с ММ, больные лейкозами отсутствовали, значительно реже использовались миелоаблятивные режимы кондиционирования и КМ в качестве источника ГСК. Существенным отличием 2-й группы также было раннее использование Г-КСФ для стимуляции восстановления гемопоэза в период постцитостатического агранулоцитоза.

Оценивались и анализировались следующие показатели:

- восстановление гемопоэза по срокам восстановления нейтрофилов ($> 500 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитов ($> 20 \times 10^9/\text{л}$) и потребности в заместительных гемотрансфузиях;
- эффективность профилактических мероприятий по частоте возникновения инфекционных осложнений и их тяжести в первые 100 дней после ТГСК;
- сочетанная лекарственная токсичность, потребность в интенсификации сопроводительной терапии и летальность в связи с трансплантацией (первые 100 дней после ТГСК).

Потребность в интенсификации сопроводительной терапии при ТГСК зависит от взаимодействия ряда факторов, таких как токсичность режима кондиционирования, лекарственная токсичность, наличие и тяжесть инфекционных

Таблица 8. Характеристика аутологичных ТГСК по группам асептического режима

Характеристика ТГСК	Всего аутологичных ТГСК	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Вариант профилактического режима ведения больных		1-й вариант (строгий асептический режим)	2-й вариант (1-местное размещение)	3-й вариант (2-местное размещение)
Число трансплантаций (%)	171 (100)	76 (100)	43 (100)	52 (100)
Возраст, лет	16–60	16–60	16–58	17–59
Медиана	32	29	28	38,5
Пол				
Мужчины (%)	98 (57,3)	49 (64,5)	27 (62,8)	22 (42,3)
Женщины (%)	73 (42,7)	27 (35,5)	16 (37,2)	30 (57,7)
Диагноз (%)				
Лимфома Ходжкина	79 (46,2)	39 (51,3)	18 (41,9)	22 (42,3)
НХЛ	37 (21,7)	15 (19,7)	20 (46,5)	2 (3,9)
ММ	47 (27,5)	15 (19,7)	4 (9,3)	28 (53,8)
Лейкозы	4 (2,3)	4 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Солидные опухоли	4 (2,3)	3 (4,0)	1 (2,3)	0 (0,0)
Фаза болезни на момент ТГСК (%)				
Полная/частичная ремиссия	113 (66,1)	46 (60,5)	32 (74,4)	35 (67,3)
Рефрактерность	58 (33,9)	30 (39,5)	11 (25,6)	17 (32,7)
Режимы кондиционирования (%)				
Немиелоаблятивные (ВЕАМ и аналогичные)	113 (66,1)	52 (68,4)	37 (86,0)	24 (46,2)
ВДМ	49 (28,6)	15 (19,8)	6 (14,0)	28 (53,8)
ТТО/ЦФ, Бу/ЦФ, Бу/М	9 (5,3)	9 (11,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Источник ГСК (%)				
СКПК, СКПК + КМ	157 (91,8)	70 (92,1)	42 (97,7)	45 (86,5)
КМ	14 (8,2)	6 (7,9)	1 (2,3)	7 (13,5)
Г-КСФ после ТГСК	47 (27,5)	3 (3,9)	43 (100)	1 (1,9)

Сокращения: ВЕАМ — кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан; ВДМ — высокие дозы мелфалана (200 мг/м²); ТТО/ЦФ — ТТО 12 Гр + циклофосфан 120 мг/кг; Бу/ЦФ — бусульфан 16 мг/кг + циклофосфан 120 мг/кг; Бу/М — бусульфан 16 мг/кг + мелфалан 140 мг/м².

осложнений. Исходя из более частого использования миелоаблятивных режимов кондиционирования (фактор, предсказуемо приводящий к увеличению частоты и тяжести посттрансплантационных осложнений), в 1-й группе прогнозировалась большая необходимость в интенсификации сопроводительного лечения. Однако роль и влияние профилактических мероприятий, лекарственной токсичности и инфекционных осложнений требовали более детального изучения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Комплекс профилактических мероприятий при проведении аллогенных и аутологичных ТГСК, внедренный в рутинную практику работы отделения трансплантации костного мозга РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с целью оптимизировать сопроводительное лечение у пациентов с высоким риском развития нарушений функций внутренних органов, вызванных инфекционными осложнениями и лекарственной токсичностью, оказался эффективным при использовании режимов кондиционирования с максимальной миелоаблятивностью (в т. ч. ТТО-содержащих и для аллогенных ТГСК). В этой группе больных (с исходно высоким риском посттрансплантационных осложнений) летальности в связи с развитием инфекции не наблюдалось. Внедрение комплексных мер профилактики при аутологичных ТГСК позволило сократить летальность, связанную с трансплантацией, с 16,3 до 1,3 % прежде всего за счет случаев, ассоциированных с инфекционными осложнениями (с 14 до 0 %).

Длительного глубокого агранулоцитоза (> 3 нед.) во 2-й группе больных, в отличие от первой и третьей, не было. Случаи глубокой длительной (> 2 мес.) тромбоцитопении были отмечены у пациентов 1-й группы. Эти наблюдения законо-

мерны из-за применения более токсичных режимов кондиционирования (рис. 1) и более частого использования КМ в качестве источника ГСК (см. табл. 8). Несмотря на интенсификацию высокодозного лечения, в 1-й и 3-й группах по сравнению со второй потребовалась в заместительных трансфузиях тромбоцитов оказалась существенно ниже, а доля паци-

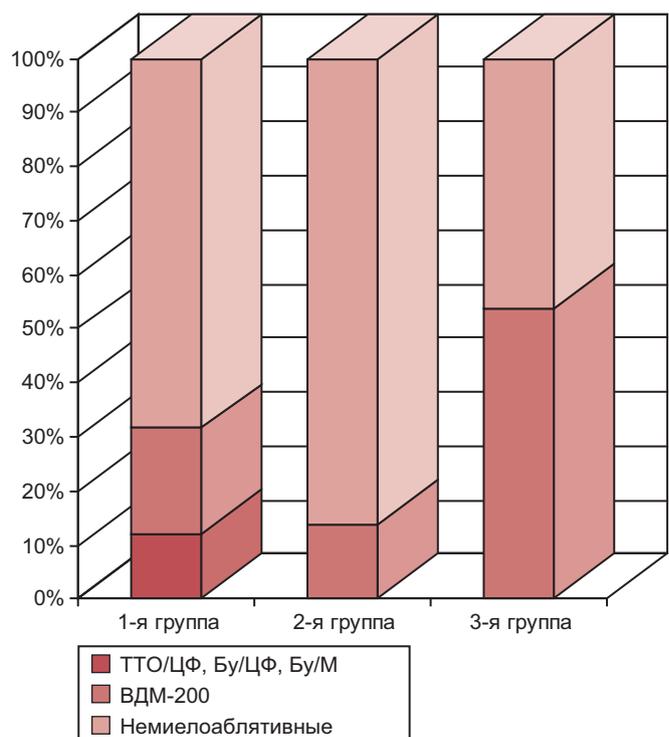


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от режима кондиционирования

Таблица 9. Характеристика восстановления гемопоэза после аутологических ТГСК

Характеристика аутологических ТГСК	аутоТГСК (n = 171)	1-я группа (n = 76)	2-я группа (n = 43)	3-я группа (n = 52)
Восстановление нейтрофилов, дни	7–46	7–46	10–27	9–30
Медиана	12	12	12	14
Продолжительность агранулоцитоза более 3 нед., n (%)	5 (3,0)	3 (3,9)	0 (0,0)	2 (3,8)
Восстановление тромбоцитов, дни	8–157	10–157	8–51	9–59
Медиана	13	12	14	13
Потребность в заместительных трансфузиях тромбоцитов, количество доз	0–41	0–41	0–20	0–14
Медиана	2	1	4	1
Без трансфузий, n (%)	35 (20,5)	20 (26,3)	3 (7)	12 (23,1)
Множественные (≥ 3) трансфузии тромбоцитов, n (%)	56 (32,6)	21 (27,6)	29 (67,4)	6 (11,5)

Таблица 10. Исходы аутологических ТГСК в зависимости от варианта профилактического режима ведения больных

Характеристика ТГСК	аутоТГСК (n = 171)	1-я группа (n = 76)	2-я группа (n = 43)	3-я группа (n = 52)
Инфекция после ТГСК, n (%)				
Не было	33 (19,3)	14 (18,4)	7 (16,3)	12 (23,1)
Фебрильная нейтропения	77 (45,0)	39 (51,3)	17 (39,5)	21 (40,4)
Очаги инфекции	55 (32,2)	23 (30,3)	13 (30,2)	19 (36,5)
Летальность, связанная с инфекцией (первые 100 дней после ТГСК)	6 (3,5)	0 (0,0)	6 (14,0)	0 (0,0)
Количество противомикробных препаратов		1–9	2–15	1–11
Медиана		3	6	3
Необходимость в интенсификации сопроводительной терапии, n (%)				
Неотложная терапия		15 (19,7)	20 (46,5)	12 (23,1)
Критические состояния		1 (1,3)	9 (20,9)	3 (5,8)
Летальность в связи с трансплантацией		1 (1,3)	7 (16,3)	0 (0,0)

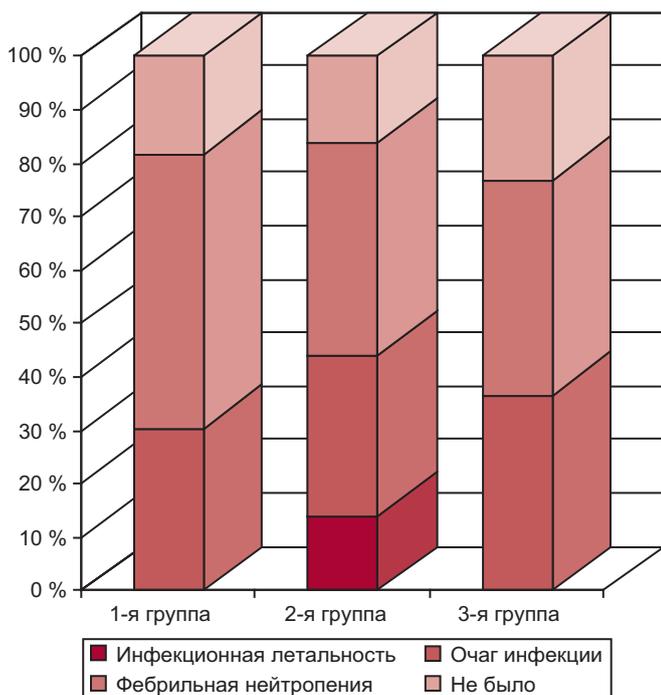


Рис. 2. Структура инфекционных осложнений после аутологических ТГСК

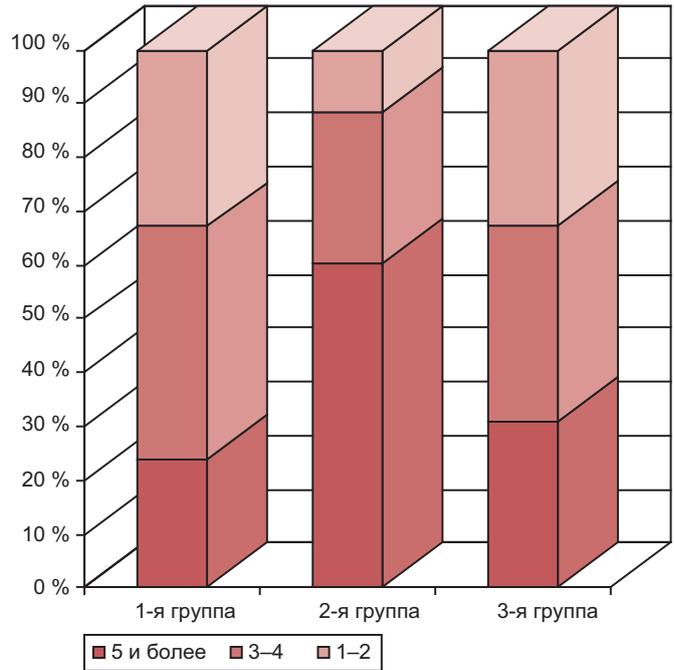


Рис. 3. Количество противомикробных препаратов, использованных при выполнении аутологических ТГСК

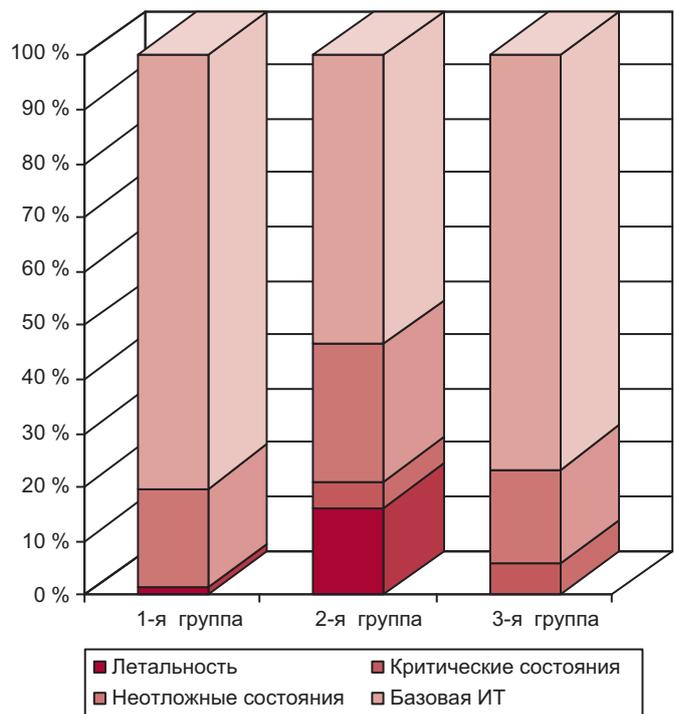


Рис. 4. Беспрогрессивная выживаемость после одной АТГСК в зависимости от ответа на индукционную терапию

ентов без переливаний тромбоконцентратов — значительно выше. Это объясняется, прежде всего, оптимизацией тактики заместительной терапии в период 2007–2009 гг. и отказом от профилактических переливаний тромбоцитов, исходя только из низкого их уровня в крови [1]. Как следствие, около 1/4 больных 1-й и 3-й групп заместительных трансфузий тромбоконцентратов не получали (против 7% во 2-й группе), тогда как более 50% пациентов 2-й группы получили множественные трансфузии (4 тромбоконцентрата и более).

Характеристика восстановления гемопоэза и исходов аутологических ТГСК представлена в табл. 9 и 10.

Одним из наблюдаемых нами результатов проводимого комплекса профилактических мероприятий стало то, что, не-

смотря на интенсификацию лечения и наличие случаев глубокого длительного агранулоцитоза, у пациентов 1-й группы частота и структура инфекционных осложнений была практически идентична этим показателям в других группах (рис. 2; см. табл. 10). Внедренная оптимизация тактики лекарственной терапии, в т. ч. профилактики и лечения инфекционных осложнений (рис. 3), привела к снижению сочетанной токсичности от назначения противомикробных препаратов и, как следствие, к значительному сокращению частоты развития угрожающих жизни осложнений. Соответственно, проведение коррекции базовой сопроводительной интенсивной терапии потребовалось почти у 50 % пациентов 2-й группы и в около 20 % случаев у больных 1-й и 3-й групп (рис. 4; см. табл. 10). При этом посттрансплантационная летальность, связанная с инфекцией, сократилась (см. табл. 10, рис. 2).

ВЫВОДЫ

Таким образом, даже при использовании заведомо более токсичных режимов кондиционирования при одинаковой частоте и структуре инфекционных осложнений внедрение комплексных профилактических мер в сочетании с оптимизацией лекарственной терапии привело к значительному сокращению потребности в интенсификации сопроводительной терапии и существенному улучшению исходов ТГСК.

Оптимизация сопроводительной терапии и выполнение профилактических мероприятий строгого асептического режима в полном объеме играют важную роль и в случае двухместного размещения больных (3-я группа; см. табл. 10, рис. 3). Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что у определенного контингента пациентов с лимфомами и ММ, при ожидаемой короткой постцитостатической иммуно- и миелосупрессии (см. рис. 1) выполнение аутологичных ТГСК допустимо при двухместном размещении больных без повышения частоты и тяжести инфекционных осложнений (см. рис. 2). Также в этой группе не наблюдалось увеличения потребности в интенсификации сопроводительной терапии и ухудшения исходов трансплантации (см. рис. 4).

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдусаламов С.Н., Мелкова К.Н. и др. Градация интенсивности и подходы к оптимизации сопроводительной терапии при трансплантации костного мозга. *Клин. онкогематол.* 2009; 4: 334–42.

2. Bodey G.P. et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann. Intern. Med.* 1966; 64: 328–40.
3. Dale D.C. et al. Chronic neutropenia. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58: 128–44.
4. Antin J., Yolin Raley D. *Manual of Stem Cell and Bone Marrow Transplantation.* Cambridge University Press, 2009; 100–14.
5. Munker R., Lasarus H.M., Atkinson K. *The BMT Data Book, 2nd edn.* Cambridge University Press, 2009; 357–78.
6. Hoffman R. et al. *Hematology: Basic Principles and Practice, 3rd edn.,* 2000; 1557.
7. Thomas E.D. et al. *Hematopoietic Cell Transplantation, 2nd edn.,* 1999; 543–44.
8. Давыдов М.И., Дмитриева Н.В. *Инфекции в онкологии.* М.: Практическая медицина, 2009; 193–236.
9. Barrett J., Treleaven J. *The Clinical Practice of Stem-Cell Transplantation.* 1998: 690–760.
10. Методические указания по организации и проведению комплекса санитарно-противоэпидемических мероприятий в асептических отделениях (блоках) и палатах. МЗ СССР. М., 1986.
11. Nichols R.L., Raad I.I. Management of bacterial complications in critically ill patients. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1999; 33: 121–30.
12. Огородникова Е.В. Международные требования к лечебным подразделениям, проводящим лечение онкогематологических больных. В сб.: *Проблемы раннего постцитостатического периода.* М., 2002.
13. ГОСТ ИСО 14644-1
14. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. V.2.2009.
15. Wingard J.R. et al. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1274–7.
16. Balgijn T.P. et al. Antibiotic resistant fever associated with herpes simplex virus infection in neutropenic patients with haematological malignancy. *J. Clin. Pathol.* 1989; 42: 1255–8.
17. Ozer H., Armitage J.O. et al. 2000 update of recommendation for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3558–85.
18. Клясова Г.А. Рациональное лечение инфекционных осложнений цитостатической терапии в условиях иммуносупрессии. *Вестн. Московского онкол. общ.* 2009; 1: 5–6.
19. Клясова Г.А. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций у пациентов с нейтропенией. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2003; 5(1): 47–69.
20. Мелкова К.Н., Дмитриева Н.В., Абдусаламов С.Н. Профилактика инфекционных осложнений при нейтропении в онкологической практике. *Вестн. Московского онкол. общ.* 2009; 1: 2–5.
21. David N., Moellering R., Eliopoulos G., Sande M. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2007:* 166.
22. Torok M.E., Cooke F.J., Moran E. *Oxford Handbook of Infectious Diseases and Microbiology, 2009:* 844–5.
23. Munker R., Lasarus H.M., Atkinson K. *The BMT Data Book, 2nd edn.* Cambridge University Press, 2009; 237–57.
24. Давыдов М.И., Дмитриева Н.В. *Инфекции в онкологии.* М.: Практическая медицина, 2009; 258–70.
25. Буланова Е.Л., Воробьев П.А. Венозный доступ в клинической практике. М.: Ньюдиамед, 1996.
26. McGee D.C., Gould M.K. Preventing Complications of Central Venous Catheterization. *N. Engl. J. Med.* 2003; 2: 1123.