

<https://doi.org/10.56598/2957-6377-2022-1-2-16-20>

УДК 616-006; 616.15

МРНТИ 76.29.49; 76.29.33

Описательный обзор

Особенности профилактики и терапии инфекционных осложнений в онкогематологии

Худайбергенова М.С. ¹, Кемайкин В.М. ²

¹ Онкогематолог, Национальный научный онкологический центр, Нур-Султан, Казахстан. E-mail: hema.dep2016@gmail.com

² Руководитель центра онкогематологии, Национальный научный онкологический центр, Нур-Султан, Казахстан.

E-mail: hema.dep2016@gmail.com

Резюме

Инфекционные осложнения – одна из главных причин заболеваемости и смертности онкологических больных, наряду с опухолевым заболеванием. В обзоре представлены современные принципы и подходы к профилактике и лечению инфекционных осложнений в онкогематологии, основанные на международных рекомендациях Американского общества инфекционных болезней 2010 года (IDSA), Американского общества клинической онкологии (ASCO) 2018 года и National Comprehensive Cancer Network (NCCN), адаптированных к национальной системе здравоохранения, с учетом практического опыта авторов.

Ключевые слова: фебрильная нейтропения, нозокомиальные возбудители, антимикробные препараты, антибиотикорезистентность.

Corresponding author: Vadim Kemaikin, Head of the Oncohematology Center, National Scientific Cancer Center, Nur-Sultan, Kazakhstan

Postal code: 010000

Address: Kazakhstan, Nur-Sultan, Kerey, Zhanibek khandar st. 3

Phone: +7(7172) 702-970

E-mail: nrocastana@gmail.com, hema.dep2016@gmail.com

Oncology.kz 2022; 1 (2): 16-20

Received: 14-12-2021

Accepted: 06-01-2022



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Введение

Инфекции являются основной причиной заболеваемости и смертности онкогематологических пациентов [1,2]. Факторы, предрасполагающие к инфекциям, включают следующее: изменение естественных барьеров организма, наличие центральных венозных катетеров, изменения врожденной иммунной системы и приобретенного иммунитета, а также интенсивная онкологическая и поддерживающая терапия. Конечно, использование современных, эффективных антимикробных препаратов способствует существенному снижению летальности от инфекционных осложнений, тем не менее растущее число инфекций, вызываемых бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (MDRB), представляет собой серьезную проблему. Лучшее знание эпидемиологии этих

инфекций, а также разработка и реализация мер по снижению устойчивости к антимикробным препаратам имеют решающее значение.

В обзоре представлены современные принципы и подходы к профилактике и лечению инфекционных осложнений в онкогематологии, основанные на международных рекомендациях Американского общества инфекционных болезней 2010 года (IDSA), Американского общества клинической онкологии (ASCO) 2018 года и National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [3,4], адаптированных к национальной системе здравоохранения, с учетом практического опыта авторов.

Возбудители инфекций у онкогематологических больных

Онкогематологические пациенты, получающие цитотоксическую противоопухолевую терапию, достаточную для неблагоприятного воздействия на миелопоэз и целостность развития слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, подвергаются риску инвазивной инфекции из-за колонизирующих бактерий и / или грибов, которые перемещаются через поверхности слизистой оболочки кишечника. Поскольку величина нейтрофильно-опосредованного компонента воспалительного ответа может быть приглушена у пациентов с нейтропенией [3], лихорадка может быть самым ранним и единственным признаком инфекции. Очень важно своевременно распознать нейтропеническую лихорадку и незамедлительно начать эмпирическую системную антибактериальную терапию. Оценка риска проводится по критериям National Comprehensive Cancer Network (NCCN) для классификации пациентов с высоким или низким риском, которые должны быть выполнены во время первоначальной оценки [5,6].

Возбудитель инфекции выявляется примерно в 20-30% случаев фебрильной нейтропении. Часто

единственным свидетельством инфекции является бактериемия (10-25%). Считается, что около 80% выявленных инфекций возникают из эндогенной флоры пациента. Грамположительные бактерии являются наиболее распространенными причинами инфекции у пациентов с нейтропенией, но грамотрицательные бактерии (например, *Pseudomonas aeruginosa*) обычно связаны с более серьезными инфекциями. Грибковые инфекции чаще встречаются у пациентов с высоким риском, с длительными персистирующими или рецидивирующими синдромами фебрильной нейтропении, и редко встречаются у пациентов с низким риском. *Candida* и *Aspergillus* spp обнаруживаются причиной большинства инвазивных грибковых инфекций во время нейтропении. Кроме того, возбудителями инфекций могут быть нозокомиальные микроорганизмы, в зависимости от локальной микрофлоры конкретного стационара [7,8].

Подходы к профилактике и лечению инфекции

У пациентов с риском фебрильной нейтропении проводят первичную, вторичную профилактику, эмпирическую терапию и преимущественную или превентивную терапию. Антибактериальная профилактика проводится пациентам с нейтропенией высокого риска (с абсолютным количеством нейтрофилов [АНК] <500 клеток/мкл в течение >7 дней), в том числе после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток (НСТ) и пациентам с острым лейкозом на индукции, не имеющих противопоказаний для приема фторхинолонов [7,8].

Профилактика фторхинолонами применяется у отдельных пациентов со средним риском, схемы лечения которых обычно приводят к 7–10 дням нейтропении (например, реципиенты с аутологичной НСТ; пациенты с лимфомой, хроническим лимфолейкозом или множественной миеломой; пациенты, получающие аналоги пурина) [8]. Решение о том, следует ли назначать антибактериальную профилактику пациентам со средним риском, необходимо принимать в индивидуальном порядке.

Следует взвесить преимущества и риск того, что широкое использование фторхинолонов может привести к увеличению риска возникновения резистентности.

Не рекомендуется рутинное использование антибактериальной профилактики для пациентов с низким риском, для которых ожидаемая продолжительность нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов [ANC] <500 клеток/мкл) не более семи дней [8], так как возрастает стоимость терапии, побочные эффекты, связанные с приемом лекарств, склонность к суперинфекции (*Clostridium difficile*), рост антимикробной резистентности [13]. Проведение противогрибковой профилактики возможно у пациентов с острым лейкозом после индукционной химиотерапии, а также необходимо учитывать сопутствующие заболевания: пожилой возраст, наличие или отсутствие мукозита, плохо контролируемый диабет, курение и тд [3,4]. Профилактика пневмоцистной пневмонии (*Pneumocystis jirovecii*) проводится пациентам после алло-ТКМ, с ауто-ТКМ, а также некоторым пациентам

получающим индукционную химиотерапию при остром лимфобластозе [12]. Реактивация цитомегаловируса (ЦМВ), как правило, не происходит у пациентов с нейтропенией, вызванной химиотерапией, и поэтому профилактика ЦМВ или превентивная терапия не показана. Но, пациенты после ТКМ могут подвергаться значительному риску реактивации ЦМВ [12].

Руководящие принципы Американского общества по инфекционным болезням рекомендуют учитывать профилактическое использование

Общие принципы терапии

Эмпирическая терапия - фебрильная температура у пациентов с нейтропенией должна рассматриваться как неотложная медицинская помощь. Антибактериальные средства широкого спектра действия следует назначать как можно скорее (в течение 60 минут после появления лихорадки), дозируя с учетом функции почек/печени. До начала антибактериальной терапии, необходимо взять кровь на бактериологическое исследование, а также с очага инфекции (при наличии). Целью эмпирической терапии является охват наиболее вероятных и наиболее вирулентных микроорганизмов, способствующих развитию серьезных или опасных для жизни инфекций у пациентов с нейтропенией [9-17].

Применяются следующие общие принципы:

- антибиотики обычно вводятся эмпирически, но необходимо учитывать охват всех подозреваемых или известных инфекций. Даже когда патоген известен, режим антибиотиков должен обеспечивать эмпирический охват широкого спектра возможных патогенов

- в условиях стационара у пациентов с высоким риском антибиотиков обычно следует вводить внутривенно.

- первоначальный выбор антибиотиков должен руководствоваться анамнезом жизни и болезни пациента, аллергией, симптомами, клиникой, недавним использованием антибиотиков а также данными антибиотикорезистентности локальной микрофлоры [11].

- желательно назначать бактерицидные антибиотики.

- клинический ответ и результаты антибиотикорезистентности и чувствительности должны тщательно контролироваться, а терапия должна своевременно корректироваться в соответствии с этой информацией [11].

Пациенты с афебрильной нейтропенией, но с признаками или симптомами инфекции, должны оцениваться и лечиться так, как при Фебрильной нейтропении.

Стартовая терапия - выбор антибиотиков определяется несколькими факторами, включая степень иммуносупрессии, предшествующие антибиотикотерапия и инфекции, антибиотикорезистентность локальной микрофлоры [13]. Таким образом, рекомендуется монотерапия антипсевдомональными бета-лактамами антимикробными препаратами, например цефепим, меропенем, имипенем-циластатин, пиперацillin/тазобактам.

При использовании бета-лактамов антибиотиков, необходимо учитывать чтобы

колонистимулирующих факторов у пациентов, у которых ожидаемый риск лихорадки и нейтропении составляет ≥ 20 процентов [1].

Кроме того, для эффективной реализации профилактики инфекций должны проводиться следующие основные мероприятия: гигиена рук как основной путь предотвращения ИСМП, дезинфекция поверхностей, стерилизация оборудования, организация изоляционных мероприятий и внедрение системы контроля использования антибиотиков и противогрибковых препаратов.

концентрация лекарственного средства превышала минимальную ингибирующую концентрацию, в этой связи рекомендуются продленные инфузии бета-лактамов антибиотиков (в течение трех или четырех часов, либо непрерывная инфузия) [9]. И напротив, аминогликозиды и фторхинолоны рекомендуется назначать однократно, так как они имеют дозозависимый эффект [9-11].

Ванкомицин (и другие антибактериальные препараты, действующие на грамположительные кокки) не рекомендуется в качестве стартовой терапии, но может быть назначен при подозрении или наличии грамположительной инфекции (катетер-ассоциированная инфекция, инфекции кожи и мягких тканей, пневмония и др). Кроме того, рекомендуется назначать антибиотики с анаэробной активностью, если есть признаки некротического мукозита, синусита, периодонтального целлюлита, перианального целлюлита, внутрибрюшной инфекции (включая нейтропенический энтероколит (тифлит)).

Пересмотр стартовой терапии возможен [13]:

- по результатам микробиологических исследований;

- появился очаг инфекции;

- если в качестве стартовой терапии был назначен ванкомицин или другой антимикробный препарат с грамположительным действием, то при отсутствии признаков грамположительной инфекции, через два-три дня его необходимо отменить во избежании развития резистентности и побочных действий;

- если у пациентов с высоким риском продолжается фебрильная нейтропения в течении четырех-семи дней от начала стартовой антибактериальной терапии и не выявлен источник лихорадки, то следует рассмотреть добавление противогрибковой терапии;

- при наличии язв полости рта возможно добавление ацикловира и/или флуконазола, так как этиологическим фактором могут быть вирусы простого герпеса или *Candida spp*;

- у пациентов с диареей возможно назначение эмпирической терапии направленной на *C. Difficile*.

Продолжительность - при наличии источника инфекции, антимикробную терапию следует продолжать в течении стандартной продолжительности для данной инфекции или до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов (ANC) не станет ≥ 500 клеток/мкл при стойкой нормотермии в течении 3-4 дней.

Если источник не определен и микробиологические результаты отрицательные, сроки прекращения приема антимикробных

препаратов зависят от продолжительности стойкой нормотермии и явных признаков восстановления костного мозга. Если пациент был лихорадящим по крайней мере в течение трех-четырех дней, а показатели нейтрофилов составляют ≥ 500 клеток/мкл и демонстрирует устойчивую тенденцию к увеличению, прием антибиотиков возможно остановить [4]. Такое раннее прекращение одобрено Европейской конференцией по инфекциям при

лейкемии [13]. Альтернативный подход к пациентам, которые остаются нейтропеническими, включает продолжение приема антибиотиков до завершения соответствующего курса лечения и устранения всех признаков и симптомов инфекции, а затем переход к оральной профилактике фторхинолонами до тех пор, пока не произойдет восстановление костного мозга, однако этот подход не был хорошо изучен [13,17-21].

Выводы

Инфекционные осложнения являются доминирующими у онкогематологических больных. Пациенты иммунокомпроментированы, как и из-за особенностей, обусловленных заболеванием, так и в связи с проводимой терапией. Инфекции характеризуются полиэтиологичностью, быстротой развития, скудностью клинических проявлений и являются одной из ведущих причин неэффективности терапии и смертности. Спектр возбудителей, риск развития, прогноз инфекционных поражений неодинаков при разных нозологиях, различных видах цитостатического и иммуносупрессивного

воздействия. Развитию инфекционных осложнений способствует и совершенствование методов лечения, так как интенсификация программ химиотерапии, новые противоопухолевые препараты, обладают особым иммуносупрессивным воздействием.

Тактика профилактики и терапии, представленная в настоящем обзоре основана на практическом опыте авторов, адаптирована и применяется в ТОО «Национальный научный онкологический центр» города Нур-Султан.

Литература

1. Давыдова М.И., Дмитриева Н.В. Инфекции в онкологии. – Москва. Практическая медицина. – 2009. – С. 472. [[Google Scholar](#)]
Davydova M.I., Dmitrieva N.V. Infektsii v onkologii (Infections in oncology) [in Russian]. – Moskva. Prakticheskaja meditsina. 2009; 472. [[Google Scholar](#)]
2. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A., Boeckh M.J. et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(4): e56-93. [[CrossRef](#)]
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 1.2018. Website. [Cited 1 Aug 2021]. Available from URL: <https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines>
4. Clarke R.T., Warnick J., Stretton K., Littlewood T.J. Improving the immediate management of neutropenic sepsis in the UK: lessons from a national audit. *Br J Haematol*. 2011; 153(6): 773-779. [[CrossRef](#)]
3. Давыдова М.И., Дмитриева Н.В. Инфекции в онкологии. – Москва. Практическая медицина. – 2009. – С. 472. [[Google Scholar](#)]
Davydova M.I., Dmitrieva N.V. Infektsii v onkologii (Infections in oncology) [in Russian]. – Moskva. Prakticheskaja meditsina. 2009; 472. [[Google Scholar](#)]
4. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A., Boeckh M.J. et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(4): e56-93. [[CrossRef](#)]
5. Jun H.X., Zhixiang S., Chun W., Reksodiputro A.H. et al. Clinical guidelines for the management of cancer patients with neutropenia and unexplained fever. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2005; 26(Suppl 2): 128-132. [[CrossRef](#)]
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Treatment by Cancer Type. Website. [Cited 1 Aug 2021]. Available from URL: https://www.nccn.org/guidelines/category_1
7. Baden L.R., Swaminathan S., Angarone M., Blouin G. et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016; 14(7): 882-913. [[CrossRef](#)]
8. Kochanek M., Schalk E., von Bergwelt-Baildon M., Beutel G. et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2019; 98(5): 1051-1069. [[CrossRef](#)]
9. Laporte-Amargos J., Gudiol C., Arnan M., Puerta-Alcalde P. et al. Efficacy of extended infusion of β -lactam antibiotics for the treatment of febrile neutropenia in haematologic patients: protocol for a randomised, multicentre, open-label, superiority clinical trial (BEATLE). *Trials*. 2020; 21(1): 412. [[CrossRef](#)]
10. Paul M., Dickstein Y., Schlesinger A., Grozinsky-Glasberget S. et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013(6): CD003038. [[CrossRef](#)]
11. Bow E.J., Rotstein C., Noskin G.A., Laverdière M. et al. A Randomized, Open-Label, Multicenter Comparative Study of the Efficacy and Safety of Piperacillin-Tazobactam and Cefepime for the Empirical Treatment of Febrile Neutropenic Episodes in Patients with Hematologic Malignancies. *Clinical Infectious Diseases*. 2006; 43(4): 447-459. [[CrossRef](#)]
12. Hirsch H.H., Martino R., Ward K.N., Boeckh M. et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clinical Infectious Diseases*. 2013; 56(2): 258-66. [[CrossRef](#)]
13. Klastersky J., de Naurois J., Rolston K., Rapoport B. et al. European Society for Medical Oncology (ESMO): Clinical practice guidelines for the management of febrile neutropenia. *Annals of Oncology*. 2016; 27(Supplement 5): v111-v118. [[CrossRef](#)]

14. Dinikina Y. V., Toshina Y. K., Belogurova M. B. diagnostic utility of procalcitonin in children with infectious complications during chemotherapy-induced neutropenia: single center experience, literature review. *Oncohematology*, 2020; 15(1): 65-72. [[CrossRef](#)]
15. Giannotta J. A., Fattizzo B., Cavallaro F., Barcellini W. Infectious complications in autoimmune hemolytic anemia. *Journal of Clinical Medicine*, 2021; 10(1): 164. [[CrossRef](#)]
16. Fritsche G. Clinically relevant infections in hematology and oncology: bacterial infections and the role of novel antibiotics in times of multidrug resistance. *memo-Magazine of European Medical Oncology*, 2021; 14(3): 292-297. [[CrossRef](#)]
17. Malpica L., van Duin D., Moll S. Preventing infectious complications when treating non-malignant immune-mediated hematologic disorders. *American journal of hematology*, 2019; 94(12): 1396-1412. [[CrossRef](#)]
18. Styczyński J. Infectious complications in children and adults with hematological malignancies. *Acta Haematologica Polonica*, 2019; 50(3): 167-173. [[CrossRef](#)]
19. Owattanapanich W., Chayakulkeeree M. Efficacy of levofloxacin as an antibacterial prophylaxis for acute leukemia patients receiving intensive chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Hematology*, 2019; 24(1): 362-368. [[CrossRef](#)]
20. Xu H., Xu X., Wang, H., Ge W., Cao D. The association between antibiotics use and outcome of cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2020; 149: 102909. [[CrossRef](#)]
21. Marra A. R., Puig-Asensio M., Balkenende E., Livorsi D. J., et al. Antibiotic use during end-of-life care: A systematic literature review and meta-analysis. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2021; 42(5): 523-529. [[CrossRef](#)]

Онкогематологиядағы инфекциялық асқынулардың алдын алу және терапиясының ерекшеліктері

Худайбергенова М.С.¹, Кемайкин В.М.²

¹ Онкогематолог, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Нұр-Сұлтан, Қазақстан. E-mail: hema.dep2016@gmail.com

² Онкогематология орталығының жетекшісі, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Нұр-Сұлтан, Қазақстан.
E-mail: hema.dep2016@gmail.com

Түйіндіме

Жұқпалы асқынулар ісік ауруларымен қатар онкологиялық науқастардың сырқаттанушылық пен өлім-жітімнің негізгі себептерінің бірі болып табылады. Шолу практикалық тәжірибені ескере отырып, 2010 жылғы Америка жұқпалы аурулар қоғамының (IDSA) халықаралық нұсқауларына негізделген гематологиядағы инфекциялық асқынулардың алдын алу және емдеудің заманауи принциптері мен тәсілдерін ұсынады.

Түйінді сөздер: фебрильді нейтропения, ауруханаішілік қоздырғыштар, микробқа қарсы препараттар, антибиотиктерге төзімділік.

Features of prevention and therapy of infectious complications in oncohematology

Khudaibergenova M.S.¹, Kemaikin V.²

¹ Oncohematologist, National Scientific Cancer Center, Nur-Sultan, Kazakhstan. E-mail: hema.dep2016@gmail.com

² Head of the Oncohematology Center, National Scientific Cancer Center, Nur-Sultan, Kazakhstan. E-mail: hema.dep2016@gmail.com

Abstract

Infectious complications are one of the main causes of morbidity and mortality in cancer patients, along with tumor diseases. The review presents modern principles and approaches to the prevention and treatment of infectious complications in hematology, based on the international recommendations of the American Society of Infectious Diseases 2010 (IDSoA 4), adapted to the national health care system, taking into account the practical experience of the authors.

Key words: febrile neutropenia, nosocomial pathogens, antimicrobial drugs, antibiotic resistance.