Профилактика и лечение инфекционных осложнений у онкологических пациентов детского возраста

Одной из основных задач онкологической помощи пациентам детского возраста является эффективная борьба с инфекционными осложнениями (ИО), возникающими на фоне использования химиотерапии. Ведущие эксперты Украины в области лечения онкологических заболеваний у детей любезно согласились ответить на вопросы редакции, касающиеся текущего состояния проблемы.

Заведующий отделением трансплантации костного мозга Центра детской онкогематологии и трансплантации костного мозга НДСБ «Охматдет» (г. Киев), заслуженный врач Украины Олег Анатольевич Рыжак осветил аспекты сопроводительной терапии у онкологических пациентов детского возраста.

? Олег Анатольевич, расскажите, пожалуйста, об истории проблемы ИО у онкологических пациентов детского возраста.

– Первый клинический протокол лечения онкологического заболевания был создан в середине прошлого столетия в США Дональдом Пинкелем и регламентировал терапию лимфобластной лейкемии у детей. За 5-летний период имплементации этого нормативного документа выживаемость пациентов детского возраста с лимфобластной лейкемией возросла с 5 до 50%. Несмотря на столь значительный прогресс в борьбе с данной патологией, оставшиеся 50% пациентов умирали от осложнений вследствие интенсивной химиотерапии, из них около $^3/_4$ составляли ИО. Высокий уровень смертности от ИО был обусловлен преобразованием сапрофитной микрофлоры пациента (стафилококк, стрептококк, кишечная палочка, дрожжевые и плесневые грибы) в патогенную на фоне выраженного иммунодефицита, индуцированного химиотерапией.

В связи с нарушением проницаемости биологических барьеров организма на фоне химиотерапии происходит транслокация микрофлоры из просвета кишечника, бронхов и других биологических резервуаров в общий кровоток с последующим развитием такого грозного осложнения, как сепсис. Возможно также развитие тяжелых инфекционных поражений внутренних органов либо комбинация сепсиса и органного поражения. Смерть пациента наступает от септического шока, тяжелой дисфункции пораженных органов либо комбинации этих факторов. ИО остаются одной из основных проблем ведения онкологических пациентов детского возраста с момента имплементации интенсивной химиотерапии как основного метода лечения. Патогенез ИО по-прежнему активно изучается, при этом он учитывается при создании новых нормативных документов, регламентирующих так называемую сопроводительную терапию онкологического пациента. В настоящее время большая часть сопроводительной терапии направлена на профилактику и лечение ИО.

? Какова вероятность развития ИО у пациента, получающего химиотерапию?

– Практически у каждого пациента (не менее 80%), получающего интенсивную химиотерапию, возникает эпизод фебрильной нейтропении (ФН), который рассматривается клиницистами как сепсис. Причем у не менее чем 40% больных развивается более одного эпизода ФН, поскольку каждый этап химиотерапии индуцирует аплазии костного мозга, что приводит к нейтропении, активации сапрофитной микрофлоры и развитию сепсиса либо поражений внутренних органов. Запланированное количество элементов химиотерапии позволяет достаточно уверенно предвидеть, сколько эпизодов ФН разовьется у конкретного пациента.

? Какие этиологические факторы являются определяющими для развития ИО у онкологематологических пациентов детского возраста?

– Ключевыми факторами развития ИО у пациентов детского возраста с онкологематологической патологией являются иммуносупрессия на фоне интенсивной химиотерапии и иммуноабляция после проведения трансплантации костного мозга (ТКМ). Нельзя забывать также о многочисленных лечебно-диагностических манипуляциях, которые проходят онкологические пациенты, санитарно-гигиенических условиях лечебного учреждения и локальных паттернах резистентости возбудителей. Однако решающим фактором для развития ИО всегда становится выраженное подавление иммунной системы детского организма.

? Как Вы уже отметили, на заре имплементации алгоритмов интенсивной химиотерапии уровень смертности у детей с онкогематологической патологией достигал 50%. Насколько снизился этот показатель за счет использования сопроводительной терапии?

– В настоящее время уровень смертности, обусловленной химиотерапией, у пациентов детского возраста с лимфобластной лейкемией составляет менее 1%, детской миелоидной лейкемией – 5-7%, рецидивами лейкемии – 5-10%, лимфомами – 2-3%. В случае проведения ТКМ уровень смертности выше и достигает 10% при аутотрансплантации либо трансплантации от полностью совместимого родственного донора и 20-30% – при трансплантации от частично совместимого или неродственного донора.

? Какие противомикробные препараты назначают при ИО у пациентов детского возраста, получающих интенсивную химиотерапию?

– В начале 90-х годов XX века был разработан золотой стандарт эмпирической терапии ФН, применяемый и по сей день. В первую линию терапии ФН у детей с онкогематологической патологией входит противомикробный препарат группы цефалоспоринов (не ниже III поколения) в комбинации с аминогликозидом. У пациентов детского возраста с солидными опухолями вместо цефалоспоринов могут использоваться препараты группы пенициллинов с β-лактамной активностью. Если наблюдается непереносимость антибактериального препарата группы цефалоспоринов/пенициллинов, возможно назначение фторхинолона. Вторая линия антибиотикотерапии назначается в случае некупирования эпизода ФН в течение 48 ч от начала лечения и предусматривает добавление в схему терапии антибиотика, активного в отношении кокковых микроорганизмов (ванкомицина, тейкопланина, линезолида, даптомицина). Третья линия терапии включает противогрибковый препарат и назначается, если эпизод ФН не удается купировать в течение 72-96 ч. В случае развития нозокомиальной инфекции, резистентной к антибиотикам 1-й линии (около 40%), показано назначение карбапенемов: при выявлении *Pseudomonas aeruginosa* (5-10%) рекомендованы карбапенемы 2-й группы (имипинем, меропенем), *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* (15-20%) – карбапенемы 1-й группы (эртапинем).

Кроме того, карбапенемы могут быть использованы, если существует высокая вероятность развития у пациента только одного эпизода ФН, например после проведения ТКМ.

? Какова тактика назначения препаратов группы карбапенемов у пациентов с высокой вероятностью развития нескольких эпизодов ФН?

– В нашей клинической практике при повторных эпизодах ФН чаще всего применяется тактика чередования препаратов группы карбапенемов. Следует подчеркнуть, что достоверные сведения о перекрестной резистентности между разными представителями данной группы противомикробных препаратов отсутствуют, несмотря на то что их теоретический спектр действия должен совпадать. Клиническая практика подтверждает обратное: если возбудитель ИО обладает устойчивостью к имипенему, это не означает, что он резистентен к эртапенему. Следовательно, чем шире доступный спектр антибиотиков группы карбапенемов, тем больше возможностей получает врач-онколог для эффективного купирования повторных эпизодов ФН.

Разговор о проблеме ИО у онкогематологических пациентов детского возраста продолжает **заведующий отделением детской онкологии Национального института рака (г. Киев), кандидат медицинских наук Сергей Владимирович Павлик**.

? Сергей Владимирович, существует ли проблема ИО в клинической практике отделения детской онкологии?

– Пациенты детского возраста с онкогематологической патологией входят в группу высокого риска развития ИО. Принимая во внимание тот факт, что наиболее распространенным подходом к ведению таких больных является химиотерапия, обусловливающая снижение гуморального и клеточного иммунитета, развитие ИО зачастую становится более серьезной проблемой, чем основное заболевание. В структуре причин смерти детей с онкогематологическими заболеваниями значительную долю составляют состояния, обусловленные ИО, а не самой онкопатологией. В связи с этим во всем мире ведется постоянный поиск оптимальных режимов лечения и препаратов, позволяющих снизить частоту жизнеугрожающих ИО.

ИО у онкологических пациентов детского возраста можно условно разделить на 2 группы: послеоперационные и те, которые развиваются на фоне ухудшения показателей клеточного состава крови (нейтропения, лейкопения) при использовании химиотерапии.

Резкое снижение уровня лейкоцитов крови расценивается клиницистами как потенциальный сепсис. Повышение температуры >38 °С и снижение числа циркулирующих в крови нейтрофилов <500 ед/мм^3 представляет собой ФН; наличие таких симптомов говорит о потенциальном развитии сепсиса у больного. Согласно данным литературы, вероятность развития летального исхода у пациентов с потенциальным сепсисом составляет 20-25%. Частота эпизодов тяжелых ИО зависит прежде всего от интенсивности химиотерапии, которая напрямую связана с тяжестью онкопатологии.

? Где проходит граница между потенциальным и фактическим сепсисом?

– Наличие сепсиса/септицемии подтверждается с помощью ряда критериев, основными из которых являются бактериологический посев крови с выделенной культурой патогенных микроорганизмов и подтвержденный очаг инфекции. Комбинация этих факторов позволяет достоверно диагностировать сепсис. Однако у пациентов онкогематологического профиля в большинстве случаев отсутствует возможность идентификации возбудителя до начала антибиотикотерапии, что объясняется сложностью выделения микроорганизма и необходимостью немедленного назначения противомикробных препаратов. Кроме того, на фоне резкого снижения иммунитета у пациента, как правило, не определяются видимые очаги инфекции. Таким образом, в клинической практике врача-онколога тактика ведения пациента детского возраста с ФН аналогична таковой при микробиологически подтвержденном сепсисе.

? Какие существуют современные подходы к ведению пациентов детского возраста с ИО на фоне химиотерапии?

– Для терапии ИО в онкологии широко применяются противомикробные препараты. Основной группой онкогематологических пациентов детского возраста, получающих противомикробную терапию при ИО, являются больные с ФН. Первую линию антибиотикотерапии составляют цефалоспорины или защищенные пенициллины в комбинации с антибиотиком группы аминогликозидов. В случае недостаточной эффективности антибиотикотерапии первой линии в схему лечения могут быть включены дополнительные противомикробные препараты, в частности антибиотики группы карбапенемов. В тяжелых клинических ситуациях возможно одновременное назначение двух карбапенемов. Необходимо подчеркнуть, что в каждом клиническом случае используется принцип индивидуального подхода к пациенту. Например, если удалось идентифицировать возбудитель, чувствительный к определенному препарату, либо если ранее наблюдался хороший клинический ответ на его применение, в следующий эпизод ФН это лекарственное средство может быть включено в терапию первой линии.

? Насколько актуальна проблема антибиотикорезистентности в клинической практике врача-онколога?

– Антибиотикорезистентность признана глобальной проблемой здравоохранения во всем мире, и это следует принимать во внимание при каждом случае назначения противомикробных препаратов. В отделении детской онкологии регулярно проводят посевы для мониторинга изменений резистентности возбудителей нозокомиальных и внебольничных инфекций. Локальные паттерны резистентности всегда учитываются в тактике назначения противомикробных препаратов при ИО.

? Какие положительные изменения произошли в вашей клинической практике за последние годы в контексте эффективности лечения и профилактики ИО?

– За последние 5 лет в отделении детской онкологии Национального института рака частота развития ИО и уровень ассоциированной с ними смертности значительно снизились. Ключевыми факторами, позволившими достичь такого результата, является не только расширение спектра доступных противомикробных препаратов, но и оптимизация стратегий их назначения. Немаловажным обстоятельством стало также улучшение санитарно-гигиенических условий, позволившее более чем вдвое сократить частоту развития ИО.

Подготовил ***Игорь Кравченко***