

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель

министра здравоохранения

_____ В.В. Колбанов

28 апреля 2006 г.

Регистрационный № 126-1005

**МЕТОДИКА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И СХЕМА ПРОФИЛАКТИКИ
СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У ДЕТЕЙ С ОНКОГЕ-
МАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Инструкция по применению

Учреждение разработчик: Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии

Авторы: В.В. Дмитриев, Д.А. Фурманчук, И.А. Дунаев

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Любой эпизод фебрильной лихорадки, сопровождающийся повышением аксиллярной температуры до 38 °С и выше у больного с онкогематологическим заболеванием в состоянии нейтропении (число лейкоцитов периферической крови менее $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$, или содержание нейтрофилов менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$), является поводом для прогнозирования трансформации фебрильной нейтропении в системный воспалительный ответ (СВО), ассоциированный с инфекцией, и выполнения необходимых терапевтических мероприятий по его профилактике путем рационального применения антибактериальных препаратов.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, МАТЕРИАЛОВ, ЛЕКАРСТВ И РЕАКТИВОВ

Для прогнозирования системного воспалительного ответа необходим биохимический анализатор любого типа, позволяющий количественно зарегистрировать уровень гликемии, количественное содержание Ц-реактивного белка и фибриногена в плазме крови. Содержание лейкоцитов в крови регистрируют любым доступным методом. Мониторинг состояния больного осуществляют, используя устройства любого типа, позволяющие зарегистрировать аксиллярную температуру тела. Профилактику трансформации фебрильной нейтропении в системный воспалительный ответ выполняют, используя средства антибактериальной терапии, применяющиеся в многопрофильном стационаре, включая препараты для деконтаминации, противогрибковой терапии, препараты, воздействующие на грамотрицательную и грамположительную флору. Для определения биохимических показателей используют капиллярную или венозную кровь, полученную путем пункции периферической вены. Недопустимо использование крови, полученной путем аспирации из центрального венозного катетера, через который осуществляют инфузию, включая введение растворов глюкозы.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

1. Метод прогнозирования системного воспалительного ответа (СВО) у детей с онкогематологическими заболеваниями

Методика прогнозирования системного воспалительного ответа предусматривает следующие мероприятия:

1. Оценивают предыдущий этап лечения на предмет формирования входных ворот инфекции или воспалительного очага в течение 30 дней, предшествовавших текущей цитопении. Анализируют характер микрофлоры, выделенной на предыдущем этапе цитопении, и антибактериальные препараты, назначение которых способствовало благоприятному исходу.

2. Регистрируют в процессе проведения очередного блока химиотерапии содержание Ц-реактивного белка (CRP- анл), уровень гликемии и концентрацию фибриногена. Перечисленные показатели определяют перед началом и после завершения очередного блока химиотерапии, а также после развития цитопенического синдрома. Развитие текущей цитопении или агранулоцитоза констатируют по снижению лейкоцитов в крови менее $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$, или снижению содержания гранулоцитов менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$.

3. Эпизод фебрильной лихорадки, зарегистрированный на этапе текущей цитопении, требует повторной регистрации содержания Ц-реактивного белка, уровня гликемии и концентрации фибриногена не позднее 24 ч после повышения температуры:

- если значения хотя бы двух из трех названных тестов превышают диапазон - гликемия более 6,5 ммоль/л, CRP более $5,0 \cdot 10^{-2}$ г/л, а концентрация фибриногена более 5,0 г/л, существует 85 % вероятность в течение ближайших 24-48 ч развития сепсиса у больных, не имевших клинических признаков системного воспалительного ответа. Вероятные сроки развития сепсиса для первого цитопенического состояния с 5 по 25 день цитопении, для второй цитопении – первые 8 дней, в последующем для третьей-четвертой цитопении существует вероятность развития сепсиса в первые 3-5 дней цитопенического синдрома. Чем больше пациент перенес цитопенических состояний, тем выше вероят-

ность раннего (1-2 сут) развития системного воспалительного ответа, ассоциированного с инфекцией, или сепсиса, особенно после пятого этапа цитопении или агранулоцитоза. Вероятность трансформации фебрильной нейтропении в системный воспалительный ответ значительно повышается у пациентов, имевших входные ворота или сформированный воспалительный очаг на этапе предыдущей цитопении.

- если значения двух из трех названных тестов не превышают указанный диапазон, то с вероятностью 85 % можно утверждать, что в течение ближайших 24-48 ч не произойдет трансформации фебрильной нейтропении в системный воспалительный ответ.

2. Схема профилактики системного воспалительного ответа у детей с онкогематологическими заболеваниями

Этиологическая структура наиболее вероятных возбудителей септических осложнений цитопенического синдрома у детей с онкогематологическими заболеваниями определила необходимость включения в схему профилактики системного воспалительного ответа, ассоциированного с инфекцией, антибактериальных препаратов, воздействующих на грамотрицательную и грамположительную флору, в сочетании с противогрибковыми лекарственными средствами. Грамотрицательная флора наиболее чувствительна к карбапенемам и полимиксину. Менее чувствительны грамотрицательные возбудители сепсиса к цефалоспорином, аминогликозидам и фторхинолонам. Грамположительная флора обладает абсолютной чувствительностью к гликопептидам и в большинстве случаев резистентна к ингибиторозащищенным пенициллинам. Выбирая препараты для включения в схему антибактериальной профилактики и терапии, необходимо учитывать этап специфического лечения основного заболевания, прогноз развития фебрильной нейтропении или системного воспалительного ответа на присутствие возбудителя сепсиса.

1. На этапе начала специфической химиотерапии все пациенты нуждаются в деконтаминации, которую необходимо продолжать на протяжении всего периода цитопении.

2. На этапе цитопении необходимо учитывать прогноз трансформации фебрильной лихорадки в фебрильную нейтропению или ССВО:

- больным с проявлением фебрильной лихорадки в случае отрицательного прогноза развития ССВО оправдано применение цефалоспоринов в сочетании с аугументином и аминогликозидами.

- в случае положительного прогноза показано сочетание карбопенема с гликопептидом.

- в случае прогрессирующего ухудшения состояния сочетание тиенама с ванкомицином необходимо дополнить назначением колистина. Потеря функции желудочно-кишечного тракта требует включения в схему лечения метронидазола, обладающего бактерицидным действием на анаэробную флору. Противовирусные препараты должны назначаться по факту регистрации клинических признаков вирусной инфекции или в случае лабораторного подтверждения вирусной инфекции. Обязательно применение противогрибковых препаратов.

- в случае формирования входных ворот инфекции или воспалительного очага на этапе предшествовавшей цитопении для пациентов, отнесенных к группе риска развития СВО в ближайшие 24-48 часов текущей цитопении, оправдана стартовая терапия, включающая перечень антибактериальных препаратов, позволивших благополучно завершить лечение на этапе предшествовавшей цитопении.

Перечисленные обстоятельства определяют необходимость дифференцированного выбора и назначения профилактики и лечения, включающие в зависимости от этапа наиболее эффективные средства. Анализ перечисленных условий позволил сгруппировать рекомендуемые нами препараты в виде схемы антибактериальной терапии (табл. 1).

Таблица

Схема профилактики ССВО и эмпирической антибактериальной терапии детей с онкогематологическими заболеваниями

Этап лечения или степень риска септических осложнений	Показания и выбор препаратов в зависимости от прогноза развития ССВО или ФН		
	Показания	Способ введения	Перечень и краткая характеристика антибактериальных препаратов
1	2	3	4
1. Химиотерпия	Де-Контаминация	внутри	<p>Селективную деконтаминацию кишечника осуществляют с целью подавления роста грамотрицательных аэробных бактерий в случаях ожидаемого агранулоцитоза или снижения числа лейкоцитов крови менее $1 \cdot 10^9$/л. Деконтаминацию проводят с первого дня химиотерапии (в случае короткого курсового введения препаратов и развития цитопении, ожидаемой на ранних этапах лечения) или с момента снижения лейкоцитов до $(1,5-1,2) \cdot 10^9$/л при длительной химиотерапии. Для деконтаминации используют:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Неадсорбируемые антибиотики (как один из вариантов – канамицин, гентамицин) или, преимущественно, полимиксины (бактериоцидное действие на грамотрицательную флору кишечника, включая синегнойную палочку, не всасывается при приеме внутрь) – полимиксин М. 2. Сульфаниламид длительного действия (бактериостатик, подавляет рост грампозитивной и грамотрицательной кокковой флоры, а также грамотрицательных палочек, простейших и внутриклеточных возбудителей) – бисептол, сульфометаксазол/триметоприм. 3. Фторхинолоны II- III поколения (бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии) – ципрофлоксацин, норфлоксацин. <p>Выбор: сочетание 1 и 2, или 2 и 3.</p> <p>При выявлении грамотрицательных аэробных бактерий (например, pseudomonas aeruginosae) со слизистой рта или в кале:</p> <ul style="list-style-type: none"> -триметоприм заменить неадсорбируемым антибиотиком -неадсорбируемые антибиотики заменить фторхинолонами
1	2	3	4

<p>2. Цитопения. Нейтропения без фебрильной лихорадки</p>	<p>Профилактика фебрильной лихорадки</p>	<p>Внутрь или внутривенно</p>	<p>Нейтропения без лихорадки (аксиллярная температура менее 38° С) или очага инфекции не является показанием для назначения антибиотиков.</p> <p>Назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия в данной ситуации допустимо больным, получающим лечение глюкокортико-стероидами, с минимальными признаками инфекционных осложнений даже при нормальной или субфебрильной температуре. Антибактериальную терапию проводят по протоколу сопроводительного лечения детей с фебрильной нейтропенией.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Декантаминация с использованием полимиксина и бисептола. 2. Фторхинолоны II- III поколения (бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии) – ципрофлоксацин, норфлоксацин. 3. Полусинтетический аминопенициллин (бактерицидное действие, устойчив к влиянию β-лактамаз грамположительных кокков и грамотрицательных палочек, кроме синегнойной, кишечной палочки и клебсиеллы)- амоксциллин/клавуланат, аугументин. <p>Выбор: сочетание 1 и 3, или 1, 2 и 3.</p>
1	2	3	4

3. Фебрильная нейтропения, прогноз ССВО на ближайшие 48-72 часа отрицателен	Профилактика ССВО	В/венно	<p>Используют антибактериальные препараты, обладающие активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе и против синегнойной палочки:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Декантаминация. 2. Полусинтетический аминогликозид III поколения (бактерицидное действие на грамотрицательную флору, включая синегнойную, кишечную палочки и клебсиеллу, а также пенициллинрезистентные и некоторые метициллинрезистентные стафилококки и стрептококки) – Амикацин, амикин. 3. Цефалоспорины, преимущественно III поколения (бактерицидное действие на пенициллинчувствительные кокки и грамотрицательные палочки, продуцирующие β-лактамазы, включая синегнойную палочку; не эффективен в отношении анаэробов) – Цефтазидим, фортум. 4. Полусинтетический линкосамид (бактериостатическое в низкой и бактерицидное в высокой концентрации действие на пенициллинорезистентные стафилококки и стрептококки, включая неспорообразующие грамположительные анаэробы) – Клиндамицин, далацин. 5. Цефалоспорин IV поколения (бактерицидное действие с максимальной устойчивостью к β-лактамазам большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе и анаэробов, за исключением листерии, хламидии, микоплазмы) – Цефепим, максипим <p>Выбор: сочетание 1, 2 и 3, или 1, 3 и 4, или монотерапия 5.</p>
1	2	3	4

4. Фебрильная нейтропения, прогноз ССВО на ближайшие 48-72 часа положительн	Профилактика и Лечение ССВО	В/венно	<p>Используют антибактериальные препараты, обладающие активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе и против синегнойной палочки:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Декантаминация. 2. Гликопептид (бактерицидное действие против пенициллиназообразующих и метициллинрезистентных стафилококков, всех видов стрептококков, включая пневмококки, энтерококки и клостридии) – Ванкомицин, ванкоцин. 3. Полусинтетический аминогликозид III поколения (бактерицидное действие на грамотрицательную флору, включая синегнойную, кишечную палочки и клебсиеллу, а также пенициллинрезистентные и некоторые метициллинрезистентные стафилококки и стрептококки) – Амикацин, амикин. 4. Цефалоспорины IV (бактерицидное действие с максимальной устойчивостью к β-лактамазам большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе и анаэробов, за исключением листерии, хламидии, микоплазмы) – Цефепим, максипим. 5. Карбапенем (бактерицидное действие по отношению ко всем клинически значимым штаммам грамположительных или грамотрицательных анаэробов, аэробов, в том числе к грамотрицательным палочкам, продуцирующим β-лактамазу, за исключением некоторых видов Staph.aureus/epidermidis) – Имепенем/циластатин, тиенам. <p>Выбор: сочетание 1, 2 и 5, или 1, 2, 3 и 4.</p>
1	2	3	4

5. Клиника ССВО или бактериально доказанный сепсис	Лечение сепсиса	В/венно	<p>Используют антибактериальные препараты, обладающие активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе и против синегнойной палочки:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Декантаминация. 2. Гликопептид (бактерицидное действие против пенициллиназообразующих и метициллинрезистентных стафилококков, всех видов стрептококков, включая пневмококки, энтерококки и клостридии) – Ванкомицин, ванкоцин. 3. Карбапенем (бактерицидное действие по отношению ко всем клинически значимым штаммам грамположительных или грамотрицательных анаэробов, аэробов, в том числе к грамотрицательным палочкам, продуцирующим β-лактамазу, за исключением некоторых видов Staph.aureus/epidermidis) – Имепенем / циластатин, тиенам 4. Карбапенем со сверхшироким спектром антимикробной активности (бактерицидное действие к подавляющему большинству грамотрицательных бактерий, вырабатывающих β-лактамазы, в чем уступает тиенаму по способности влиять на грамположительную флору), способный проникать через гематоэнцефалический барьер. – Меропенем, меронем. <p>Выбор: сочетание 1, 2 и 3, или 1, 2 и 4.</p>
1	2	3	4

<p>6. Клиника ССВО, тяжелой сепсис, или септический шок</p>	<p>Лечение тяжелого сепсиса</p>	<p>В/венно</p>	<p>Используют антибактериальные препараты, обладающие активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе и против синегнойной палочки:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Гликопептид (бактерицидное действие против пенициллиназообразующих и метициллинрезистентных стафилококков, всех видов стрептококков, включая пневмококки, энтерококки и клостридии) – Ванкомицин, ванкоцин. 2. Карбапенем (бактерицидное действие по отношению ко всем клинически значимым штаммам грамположительных или грамотрицательных анаэробов, аэробов, в том числе к грамотрицательным палочкам, продуцирующим β-лактамазу, за исключением некоторых видов Staph.aureus/epidermidis) – Имепенем / циластатин, тиенам 3. Карбапенем со сверхшироким спектром антимикробной активности (бактерицидное действие к подавляющему большинству грамотрицательных бактерий, вырабатывающих β-лактамазы, в чем уступает тиенаму по способности влиять на грамположительную флору), способный проникать через гематоэнцефалический барьер. – Меропенем, меронем. 4. Полимиксины (антибиотики узкого спектра бактерицидного действия на грамотрицательную флору, преимущественно синегнойную, кишечную палочку, шигеллы, клебсиеллы, сальмонеллы, энтеробактер. Не влияет на протей, стрептококки, стафилококки) – Полимиксин В, коломицин для внутривенного введения 5. Нитроимидазол (синтетический антимикробный препарат бактерицидного действия на споро- и неспорообразующие анаэробы, включая клостридии и бактероиды) – Метронидазол, метрагил. Назначают* при потере функции ЖКТ или входных воротах инфекции, связанных с ЖКТ.
<p>1</p>	<p>2</p>	<p>3</p>	<p>4</p>

<p>7. Клиника ССВО, тяжелый сепсис, или септический шок</p>	<p>Лечение тяжелого сепсиса</p>	<p>В/венно</p>	<p>6. При подозрении на микоплазменную инфекцию – Эритромицин*.</p> <p>7. Противовирусные* препараты используют только при наличии клинических или лабораторных данных, свидетельствующих о присутствии вирусной (герпетической или цитомегаловирусной) инфекции. – Виролекс, ганцикловир.</p> <p>8.Профилактику микотической инфекции проводят с первого дня начала полихимио-терапии как при коротких, так и длительных курсах. Назначают противогрибковые* препараты, включая нистатин, а также амфотеронал и другие системные антимикотики из группы:</p> <p>А) Триазолов (не действуют на аспергилл, за исключением интраконазола) – Дифлюкан, Интраконазол</p> <p>Б) Полиенов (препараты широкого спектра действия при различных микозах, включая аспергиллез) – Амфотерицин В, липосомальный Амбизом, липидный Абельцет</p> <p>В) Препараты из группы каспофунгина (специфические антиаспергиллезные препараты)- Каспофунгин.</p> <p>Назначают при лабораторных или клинических проявлениях микозов.</p> <p>Выбор по всей группе: сочетание 1 + 2 + 4 или 1 + 3 + 4, Сочетания могут быть дополнены (*) за счет: 5, 6, 7, 8 на любом этапе лечения.</p> <p>При наличии стоматита и выделении грибов рода кандиды (за исключением <i>C. crusei</i>, <i>C. glabrata</i>), или назначении системных антибиотиков нистатин заменяют на дифлюкан. Присутствие грибов рода кандиды на слизистых оболочках при отсутствии стоматита у пациентов, не получающих системных антибиотиков, не является показанием для изменения проводимой схемы антигрибковой терапии.</p> <p>При выделении грибов рода <i>C. Crusei</i> <i>C. glabrata</i> в посевах со слизистой в период цитостатической терапии или в период нейтропении нистатин меняют на интраконазол или амфотерицин В, или к дифлюкану добавляют амфотерицин В. При повышенном уровне креатинина вместо амфотерицина В назначают липосомальный амфотерицин В или Амбизом.</p>
---	---------------------------------	----------------	--