

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневич

«06» декабря 2019 г.

Регистрационный № 143-1119

МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ  
НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ – РАЗРАБОТЧИК: государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр детской онкологии,  
гематологии и иммунологии»

АВТОРЫ: Лис А.П., Кондаурова С.Л., Панасюк Ю.В., Литуновская Л.Г.,  
Кульбицкая Т.Т., Секацкая Т.Е., Миренкова Ю.В., д.м.н., проф., член-  
корреспондент НАН Беларуси Алейникова О.В., д.м.н., проф. Конопля Н.Е.

Минск, 2019

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Д. Л. Пиневиц

06.12.2019

Регистрационный № 143-1119

**МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ  
СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-практический  
центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»

АВТОРЫ: А. П. Лис, С. Л. Кондаурова, Ю. В. Панасюк, Л. Г. Литуновская,  
Т. Т. Кульбицкая, Т. Е. Секацкая, Ю. В. Миренкова, д-р мед. наук, проф., чл.-корр.  
НАН Беларуси О. В. Алейникова, д-р мед. наук, проф. Н. Е. Конопля

Минск 2019

## Список сокращений

CDI — (clinically documented infection) клинически документированная инфекция

DOT — (Days of Therapy) дни терапии

FUO — (fever of unknown origin) лихорадка неясного происхождения

MDI — (microbiologically documented infection) микробиологически документированная инфекция

MRSA — метициллин-резистентный золотистый стафилококк

VRE — ванкомицин-резистентный энтерококк

АЧН — абсолютное число нейтрофилов

БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж

БЛРС —  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра

ГКС — глюкокортикостероиды

ГМ — галактоманнан

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

МИК — минимально ингибирующая концентрация

ОЛ — острый лейкоз

РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»

ТГСК — трансплантация гемопоэтической стволовой клетки

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФД — фармакодинамика

ФК — фармакокинетика

ЦВК — центральный венозный катетер

ЦНС — центральная нервная система

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложены методы медицинской профилактики и лечения инфекционных осложнений, которые могут быть использованы в комплексе медицинских услуг, оказываемых пациентам детского возраста со злокачественными новообразованиями.

Методы, изложенные в настоящей инструкции, предназначены для врачей-онкологов, врачей-гематологов, врачей-инфекционистов, врачей-фармакологов, врачей лабораторной диагностики и иных врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь пациентам с инфекционными заболеваниями в стационарных и (или) амбулаторных условиях, и (или) условиях отделения дневного пребывания.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Злокачественные новообразования у детей.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ**

Отсутствуют.

## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА**

### **I. Медицинская профилактика распространения госпитальных штаммов микроорганизмов**

1.1. В стационаре, где проходят лечение пациенты со злокачественными новообразованиями, требуется организация учета пациентов-носителей клинически значимых штаммов микроорганизмов (*Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и др. актуальные для стационара штаммы). Метод учета заключается в занесении данных результатов микробиологических исследований (дата выявления нового случая носительства, подразделение, в котором выявлен носитель, количество дней носительства) в таблицы по каждому штамму микроорганизмов отдельно. Указанные данные используются для решения вопроса контактной изоляции (прекращения изоляции) носителей и последующего сравнительного многолетнего анализа по отделениям и по стационару в целом. При анализе производится подсчет следующих показателей: количество носителей на 100 использованных больными, количество дней носительства на 1000 койко-дней, среднее количество дней носительства на одного носителя (по каждому штамму микроорганизмов отдельно). Анализ позволяет постоянно мониторировать и оценивать ситуацию с носителями и оперативно реагировать на ее изменение с принятием в случае необходимости управленческих решений.

1.2. Мероприятия по предотвращению реализации контактного механизма передачи госпитальных штаммов микроорганизмов осуществляются в соответствии с требованиями нормативных документов Министерства здравоохранения.

## II. Медицинская профилактика грибковых инфекций у пациентов со злокачественными новообразованиями

### 2.1. Первичная медицинская профилактика инфекций, вызванных дрожжевыми грибами

Назначение лекарственных средств с целью первичной медицинской профилактики инфекций, вызванных дрожжевыми грибами, производится пациентам, имеющим 3 и более фактора или нейтропению и как минимум один из следующих факторов риска:

- мукозит;
- ЦВК, который находится более 7 дней;
- нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии более 3-х дней;
- полное парентеральное питание;
- антибиотикотерапия лекарственными средствами широкого спектра действия;
- экстракорпоральная детоксикация;
- колонизация ЖКТ грибами рода *Candida*<sup>1</sup>;
- прием системных ГКС ( $\geq 2$  мг/кг/сут по преднизолону) 10 дней и более.

В целях профилактики назначается флуконазол в дозе 6 мг/кг/сут (максимально 400 мг/сут) внутрь или внутривенно, при невозможности перорального приема, 1 раз в 1 день, ежедневно в период нейтропении (АЧН  $< 500$ /мкл).

### 2.2. Первичная медицинская профилактика инфекций, вызванных плесневыми грибами

Лекарственные средства с целью первичной медицинской профилактики инфекций, вызванных плесневыми грибами, назначаются:

- реципиентам аллогенной ТГСК;
- пациентам с острым миелоидным лейкозом и проходящим терапию согласно протоколам лечения острых миелоидных лейкозов (кроме ОПЛ);
- пациентам с рецидивами острых лейкозов;
- пациентам с резистентными лейкозами;
- пациентам с хронической гранулематозной болезнью (таблица 1).

---

<sup>1</sup> колонизация дрожжевыми грибами определяется путем вычисления

**индекса колонизации = количество «положительных» локусов/общее количество исследованных локусов**

Пороговым значением индекса колонизации считается  $\geq 0,5$ .

**«Положительный» локус** — нестерильный или потенциально стерильный локус, из которого был получен обильный рост грибов рода *Candida* при микробиологическом исследовании.

**«Исследованный» локус** — нестерильный или потенциально стерильный локус, из которого был взят материал на микробиологическое исследование.

К стерильным локусам относятся: кровь, прочие биологические жидкости, стерильные при нормальных условиях биоптаты внутренних органов.

Потенциально стерильные локусы: моча, биоптаты кожи, содержимое гайморовых пазух, центральный венозный катетер, отделяемое из нижних отделов дыхательного тракта.

Нестерильные локусы: отделяемое с кожи и слизистых оболочек верхних дыхательных путей, наружных отделов уrogenитального тракта, органов чувств (глаза, уши), содержимое желудочно-кишечного тракта, отделяемое из поверхностных и глубоких повреждений кожи и слизистых (в т. ч. и сама кожа при отсутствии повреждений).

Таблица 1. — Рекомендации по первичной медицинской профилактике у пациентов группы высокого риска развития ИГИ

| Заболевание  | Возраст   | Средство<br>(в профилактической<br>дозе, согласно<br>инструкции<br>производителя) | Длительность                           |
|--|---|---|--|
| ОМЛ (кроме ОПЛ) с начала индукционной химиотерапии; рецидив ОЛ (профилактика до ТГСК); резистентный ОЛ | От 0 до 2 лет   | Микафунгин  | Весь период нейтропении (АЧН <500/мкл) |
|  | От 2 до до 18 лет и взрослые  | Вориконазол   |  |
| ОПЛ  | От 0 до 18 лет и взрослые   | Флуконазол  | Весь период нейтропении                |
| АллоТГСК или аутоТГСК в фазу нейтропении   | От 0 до 18 лет и взрослые   | Флуконазол  | Весь период нейтропении                |
| АллоТГСК без РТПХ/с РТПХ <2 степени  | От 0 до 18 лет и взрослые   | Флуконазол  | До 75 дней после ТГСК                  |
| АллоТГСК с РТПХ $\geq 2$ степени   | От 0 до 2 лет   | Микафунгин  | На период иммуносупрессии              |
|  | От 2 до 14 лет (весом <50 кг)   | Вориконазол   |  |
|  | От 12 до 18 лет (весом $\geq 50$ кг) и взрослые при кишечной форме РТПХ или невозможности приема р.о. | Вориконазол   |  |
|  | От 12 до 18 лет и взрослые без кишечной формы РТПХ  | Посаконазол   |  |
| ХГБ (до ТГСК)  | От 0 до 18 лет и взрослые   | Итраконазол   | Ежедневно                              |
| ХГБ (после ТГСК)   | Смотри аллоТГСК с РТПХ $\geq 2$ степени   |   | День 0 и далее весь период нейтропении |

При развитии у реципиентов ТГСК РТПХ  $\geq 2$  степени флуконазол отменяется, а инициируется профилактика инфекций, вызванных плесневыми грибами.

Во всех остальных случаях лекарственные средства не используются с целью первичной медицинской профилактики инфекций, вызванных плесневыми грибами.

При наличии аллергических реакций или индивидуальной лекарственной непереносимости противогрибковых лекарственных средств, профилактика осуществляется средством, не имеющим перекрестной реактивности, с учетом возрастных рекомендаций.

### 2.3. Вторичная медицинская профилактика инфекций, вызванных дрожжевыми или плесневыми грибами

Вторичная медицинская профилактика осуществляется после перенесенной грибковой инфекции (доказанной или вероятной) и направлена на предотвращение рецидива инфекционного заболевания. Противогрибковое лекарственное средство назначается с учетом спектра действия на возбудителя, вызвавшего заболевание первично, в профилактической дозе на период нейтропении (АЧН <500 мкл) или иммуносупрессивной терапии (для реципиентов ТГСК).

При появлении признаков ИГИ (возможная, вероятная, доказанная)<sup>2</sup> противогрибковая профилактика отменяется и назначается лечение.

Пациенты с инвазивным кандидозом/кандидемией, аспергиллезом и мукормикозом (оппортунистическими микозами) не представляют эпидемиологической опасности для окружающих и не нуждаются в изоляции.

### III. Алгоритм микробиологического мониторинга пациентов группы высокого риска по развитию инфекционных осложнений

У детей с химиоиндуцированной нейтропенией ведущей причиной предотвратимой летальности являются инфекционные осложнения. В этиологической структуре внутрибольничных инфекций наибольшую клиническую значимость представляют следующие микроорганизмы: *K. pneumoniae* (поли- и панрезистентные штаммы), *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. faecium*, *S. aureus*. Факт колонизации, в первую очередь ЖКТ пациентов данными микроорганизмами, является основанием для выбора стартовой антибактериальной терапии при развитии признаков инфекции у них.

В мониторинг включаются бактериологические исследования биоматериала, взятого из локусов, характеризующих колонизацию ЖКТ. Кроме того, ведется мониторинг колонизации микроорганизмами респираторного тракта у пациентов ОАР, находящихся на ИВЛ.

### Рекомендации по объему микробиологического мониторинга пациентов со злокачественными новообразованиями при поступлении в стационар

Схема мониторинга пациентов и сопровождающих их лиц подразумевает микробиологическую оценку состояния слизистых оболочек (таблица 2).

---

<sup>2</sup>Возможная грибковая инфекция определяется как персистирующая фебрильная нейтропения >96 ч, несмотря на применение антибиотиков широкого спектра действия у пациентов группы высокого риска или фебрильная лихорадка >96 ч у пациентов с очаговыми изменениями по данным КТ.

Вероятная грибковая инфекция определяется как наличие позитивного результата микробиологических исследований (выделение культуры гриба или выявление грибковых структур на микроскопии) из потенциально стерильных локусов (моча, БАЛ, содержимое гайморовых пазух, ЦВК, биоптаты кожи) и/или позитивных серологических маркеров у пациентов, имеющих признаки инфекции на момент диагностики.

Доказанная грибковая инфекция определяется как наличие позитивного результата микробиологических исследований (выделение культуры гриба или выявление грибковых структур на микроскопии) из стерильных локусов (стерильные при нормальных условиях биологические жидкости и биоптаты внутренних органов) у пациентов, имеющих признаки инфекции на момент диагностики.

Таблица 2. — Задачи микробиологического мониторинга при госпитализации

| Биологический образец  | Цели рутинного мониторинга  |
|--|---|
| Пациент  |   |
| Мазок из зева  | <i>S. aureus</i>  |
|  | НГОБ  |
|  | Энтеробактерии с приобретенной резистентностью к некоторым классам антибиотиков |
|  | Грибы   |
| Мазок из ануса**   | <i>Salmonella spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> *                                 |
|  | <i>S. aureus</i>  |
|  | НГОБ  |
|  | Энтеробактерии с приобретенной резистентностью к некоторым классам антибиотиков |
|  | Грибы   |
| Сопровождающее лицо  |   |
| Мазок из ануса   | <i>Salmonella spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> *                                 |
|  | <i>S. aureus</i>  |
|  | НГОБ  |
| * — обследование на ПКФ обязательно только для поступающих (согласно нормативным документам);  |   |
| ** — при получении из бактериологической лаборатории ответа «отсутствовал рост микроорганизмов на всех дифференциально-диагностических средах» — должно быть проведено повторное обследование. |   |

*При наличии клинических проявлений инфекции:*

Биологические пробы в этом случае тестируются в соответствии с перечнем рутинных исследований (таблица 2). При необходимости обследуются другие локусы, в которых наблюдаются признаки возможной инфекции.

Сопровождающее лицо с проявлениями клинических признаков инфекции к госпитализации не допускается.

**Рекомендации по объему микробиологического мониторинга пациентов со злокачественными новообразованиями, находящихся на лечении в стационаре**

Мониторинг подразумевает обнаружение в исследуемых образцах условно-патогенных микроорганизмов, которые могут вызывать госпитальные инфекции, и не исключает выделение возбудителей инфекционных заболеваний. Материал, отбираемый для обследования пациентов соответствует таблице 2.

Мониторинг охватывает пациентов, у которых нейтропения будет длиться предположительно  $\geq 7$  дней, за 1–4 дня до входа в нейтропению (АЧН  $< 500$  кл/мкл) и далее еженедельно до выхода из нейтропении (АЧН  $\geq 500$  кл/мкл). Мониторинг необязателен для пациентов с врожденными нейтропениями, а также другими нейтропениями, не сопровождающимися высоким риском инфекционных осложнений (не связанными со злокачественными новообразованиями и не индуцированными химиотерапией).

Для вновь поступивших пациентов отделения анестезиологии и реанимации, находящихся на ИВЛ, НДП исследуются 2 раза в 1 неделю. После развития вентилятор-ассоциированных инфекционных эпизодов



микробиологические исследования респираторного тракта производятся по клиническим показаниям с целью отслеживания динамики, диагностики новых инфекционных осложнений и определения микробиологической эффективности проводимой терапии.

Объем обследования пациентов при отсутствии четко выраженных очагов воспаления, но наличии лихорадки и/или других клинико-диагностических показателей возможной инфекции: посев крови на гемокультуру; отбор проб из локусов, которые обязательны для исследования («Зев /миндалины» и «Кал»).

Объем обследования пациентов при наличии выраженных очагов воспаления: отбор проб из локусов, в которых присутствуют клинические признаки возможной инфекции.

#### **IV. Эмпирическая антимикробная терапия фебрильной нейтропении**

Для определения тактики эмпирической антибактериальной терапии необходимо установление категории фебрильной нейтропении:

лихорадка неясного происхождения (FUO — fever of unknown origin) — лихорадка у пациента в отсутствии клинических признаков, указывающих на локализацию инфекции;

клинически документированная инфекция (CDI — clinically documented infection) — наличие клинических признаков, указывающих на локализацию инфекции, без микробиологического подтверждения (выделение микроорганизма, способного вызывать инфекцию, из предполагаемого очага);

микробиологически документированная инфекция (MDI — microbiologically documented infection) — выделение микроорганизма, способного вызывать инфекцию, из предполагаемого очага.

#### **Категория риска**

Пациенты с лихорадкой и нейтропенией на основании симптомов, АЧН, основного заболевания, вида терапии, ожидаемой продолжительности нейтропении и наличия сопутствующей патологии разделяются на категории высокого и низкого риска.

*Группа высокого риска* — пациенты имеют повышенный риск развития тяжелых инфекций. Признаки данной группы:

нейтропения (АЧН  $<100$  клеток/мкл) с ожидаемой продолжительностью  $>7$  дней;

признаки печеночной недостаточности (аминотрансферазы  $>5$  раз выше верхней границы нормы) или почечной недостаточности (клиренс креатинина  $<30$  мл/мин);

сопутствующие патологические состояния, включающие, но не ограничивающиеся следующими:

- нестабильность гемодинамики;
- оральная или ЖКТ-мукозит, нарушающий глотание или вызывающий диарею;
- ЖКТ-симптомы (боль в животе, тошнота, рвота или диарея);
- впервые появившиеся изменения неврологического или ментального статуса;
- катетер-ассоциированные инфекции;

- появление нового инфильтрата в легких или гипоксемия, или сопутствующие хронические заболевания легких;

пациенты с острым лимфобластным лейкозом младшего возраста, с острым миелоидным лейкозом или реципиенты гемопоэтических стволовых клеток в течение 30 дней после трансплантации

Пациенты группы высокого риска должны быть госпитализированы в стационар для эмпирической антимикробной терапии (приложение 2).

*Группа низкого риска.* К данной группе относятся пациенты с:

предполагаемым разрешением нейтропении менее чем через 7 дней;

стабильной и адекватной функцией печени и почек;

отсутствием активных сопутствующих заболеваний.

Тщательно отобранные пациенты с низким уровнем риска могут быть кандидатами для пероральной эмпирической антимикробной терапии, в т. ч. в амбулаторных условиях.

### **Общие принципы терапии фебрильной нейтропении**

Назначение антибактериальной терапии более чем через 60 мин после манифестации фебрильной нейтропении сопровождается ухудшением исходов и увеличением длительности госпитализации.

#### ***Эмпирическая антимикробная терапия***

При выборе эмпирической терапии рассматриваются следующие аспекты:

отношение пациента к группе высокого или низкого риска;

имеется ли у пациента аллергия на лекарственные средства;

имеется ли у пациента дисфункция органов, особенно почек и печени;

конкретная схема химиотерапии у данного пациента, время ее проведения (существуют данные об ассоциации между инфекциями, вызванными зеленым стрептококком и применением высоких доз цитарабина);

получал ли пациент лекарственные средства с противомикробным действием в качестве профилактики;

предшествовавшая колонизация резистентными бактериями (например, MRSA, VRE, микроорганизмы продуценты БЛРС, в т. ч. карбапенемаза-продуцирующие штаммы *Klebsiella pneumoniae*).

Эмпирическая антибактериальная терапия должна быть эффективной в отношении широкого спектра потенциальных возбудителей. Для пациентов с установленной локализацией инфекции, антибактериальная терапия может быть изменена с отменой средств широкого спектра и назначением подходящих для данной инфекции средств с узким спектром активности у пациентов, которые перестали лихорадить на стартовой терапии.

#### ***Стартовая антимикробная терапия***

Стартовую терапию неосложненных эпизодов фебрильной нейтропении рекомендуется проводить  $\beta$ -лактамом антибиотиком широкого спектра с антипсевдомонадной активностью: цефалоспорин (цефепим), карбапенем (меропенем) или пиперациллин-тазобактам.

Рекомендуемые лекарственные средства:

цефепим — 50 мг/кг внутривенно через каждые 8 ч не более 6 г/сут; коррекция дозы при почечной дисфункции; или

меропенем — для детей  $\geq 3$  мес.: 20 мг/кг внутривенно каждые 8 ч не более 3 г/сут — при инфекциях, не затрагивающих ЦНС; 40 мг/кг внутривенно каждые 8 ч не более 6 г/сут — при инфекциях ЦНС; при инфекциях, вызванных микроорганизмами с потенциально повышенными значениями МИК, может быть использована схема терапии, аналогичная таковой для инфекций ЦНС. Кроме того, с целью оптимизации ФК/ФД параметров следует рассмотреть возможность продленной инфузии средства в течение 3–4 ч; коррекция дозы для почечной дисфункции; **или:**

пиперациллин/тазобактам — для детей  $< 30$  кг: 100 мг/кг по пиперациллину внутривенно каждые 6–8 ч; для детей  $\geq 30$  кг: 3 г пиперациллина внутривенно каждые 6 ч; максимальная суточная доза по пиперациллину составляет 16 г; доза должна быть скорректирована с нарушением функции почек; этот режим направлен на оптимизацию уровней средства для микроорганизмов, которые могут иметь повышенные МИК.

Если предполагается применение карбапенемов, следует предпочесть меропенем ввиду риска развития судорог при применении имипенема/циластатина. Эртапенем не рекомендуется в качестве эмпирической терапии ввиду заведомо отсутствующей активности в отношении *P.aeruginosa* и *A.baumannii*. Дорипенем не рекомендуется детям младше 18 лет ввиду отсутствия данных о его эффективности и безопасности у данной категории пациентов.

Противомикробные средства могут быть добавлены дополнительно к стартовой терапии на основании клинических проявлений, предполагаемой антибактериальной резистентности возбудителей инфекционных осложнений. Так, при наличии симптоматики со стороны брюшной полости (боль в животе или кровь в стуле), к стартовой терапии следует добавить метронидазол, если стартовая терапия не перекрывает анаэробный спектр (комбинация карбапенема с метронидазолом нерациональна, так как карбапенемы перекрывают спектр анаэробной активности метронидазола). При подозрении на инфекцию, вызванную MRSA, к терапии следует добавить ванкомицин.

Ванкомицин или тейкопланин не рекомендуется рутинно включать в стартовую эмпирическую терапию фебрильной нейтропении. Ванкомицин или тейкопланин следует назначать для дополнительного перекрытия грамположительных микроорганизмов по следующим клиническим показаниям:

- гипотензия или др. признаки кардиореспираторной дисфункции;
- рентгенологически документированная пневмония;
- клинические признаки инфекции области установки центрального венозного катетера (например, озноб или дрожь при инфузии через катетер, целлюлит вокруг входа катетера);
- инфекция кожи и мягких тканей любой локализации;
- документированная колонизация MRSA, пенициллин- или цефалоспорино-резистентным *Streptococcus pneumoniae*;

при выделении грамположительного микроорганизма из гемокультуры до окончательной идентификации и определения его антибиотикочувствительности.

Дополнительными показаниями к применению лекарственных средств из группы гликопептидов могут служить следующие критерии:

выраженный мукозит (III–IV степени по классификации ВОЗ);  
профилактика лекарственными средствами из группы фторхинолонов;  
инфекции, вызванные пенициллин-резистентными стрептококками в анамнезе;

интенсивная химиотерапия, ассоциированная с высоким риском развития инфекции, вызванной грамположительными микроорганизмами (например,  $\alpha$ -гемолитический стрептококк при применении высоких доз цитарабина).

Если гликопептиды включены в эмпирическую терапию по одному из вышеуказанных показаний, однако в течение 48–72 ч не выделено чувствительных к ним микроорганизмов, их следует отменить. Терапия ванкомицином может быть ассоциирована с нефротоксичностью, поэтому следует контролировать функцию почек. При нарушении функции почек рекомендуется терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина или переход на альтернативные антимикробные средства, не обладающие нефротоксичностью и имеющие более предсказуемую фармакокинетику при почечной дисфункции (линезолид).

Аминогликозиды не рекомендуются для стартовой терапии фебрильной нейтропении. Они могут быть добавлены к стартовому режиму при наличии осложнений (гипотензия и пневмония) или при подозрении на инфекцию, вызванную мультирезистентными микроорганизмами, чувствительными к аминогликозидам. После стабилизации состояния пациента и определения антибиотикочувствительности возбудителя, аминогликозиды могут быть отменены. Длительность терапии аминогликозидами, как правило, не должна превышать 7 дней. Монотерапия аминогликозидами не должна применяться ни для эмпирической, ни для целенаправленной терапии вследствие быстрого развития резистентности. Терапия аминогликозидами ассоциирована с ототоксичностью и нефротоксичностью, поэтому следует контролировать функцию почек и по возможности проводить терапевтический лекарственный мониторинг.

#### **Колонизация БЛРС-продуцирующими бактериями**

Выявление носительства цефепим-резистентной *K. pneumoniae* (выделение из любого локуса в течение предшествовавших 90 сут) на фоне фебрильной нейтропении, обуславливает необходимость стартовой эмпирической терапии у данных пациентов меропенемом. При выявлении карбапенем-резистентных штаммов терапия осуществляется другим средством/комбинацией антимикробных средств в соответствии с их антибиотикочувствительностью. Как правило, альтернативными средствами для терапии инфекций, вызванных карбапенем-резистентными штаммами *K. pneumoniae*, служат амикацин, колистин, фторхинолоны (левофлоксацин), фосфомицин (при инфекциях мочевыводящих путей), в редких случаях при жизнеугрожающих инфекциях и резистентности ко всем другим антибиотиками — тигециклин.

#### **Показания для удаления ЦВК при КАИК**

Критерии диагностики КАИК приведены в приложении 1.

Удаление ЦВК показано в следующих случаях:

КАИК, вызванная *Candida spp.*, *Mycobacteria spp.*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* и другими грамотрицательными микроорганизмами;

сохраняющаяся положительная гемокультура через 72 ч после старта антибактериальной терапии вне зависимости от возбудителя (коагулаза-негативные стафилококки, энтерококки, стрептококки группы *viridans*, *Corynebacterium spp.*, *Bacillus spp.*) в отсутствии других установленных источников инфекции;

ухудшение состояния пациента вследствие предполагаемой КАИК несмотря на 48–72 ч адекватной антибактериальной терапии;

осложненная КАИК (септический тромбоз, эндокардит, возможная диссеминация – остеомиелит и др.);

распространенный целлюлит вокруг места стояния ЦВК (больше 2 см у подростков и взрослых) или по ходу подкожного тоннеля имплантируемого катетера;

рецидивирующая КАИК после завершения курса антибактериальной терапии.

#### **Изменение стартовой антимикробной терапии**

После начала стартовой терапии следует осуществлять динамическое наблюдение за состоянием пациентов. Изменение режима терапии может быть произведено по различным клиническим показаниям, в т. ч. (приложение 3):

изменение клинического статуса или витальных параметров;

выделение микроорганизма из крови;

клинически или микробиологически документированная инфекция;

развитие признаков локализованной инфекции;

стойкая лихорадка в течение более 4-х дней (приложение 4);

рецидив лихорадки после первоначального ответа на терапию в виде афебрильного периода.

#### **Длительность антимикробной терапии**

У пациентов со злокачественными новообразованиями показаниями для отмены антимикробной терапии являются: отрицательная гемокультура в течение 48 ч; разрешение лихорадки в течение не менее 24 ч и выход из нейтропении (АЧН  $>500$  клеток/мкл). Однако пациенты, не лихорадящие в течение 24 ч, находящиеся в хорошем клиническом состоянии, которые получили терапию внутривенными антибиотиками в течение как минимум 72 ч, и не имеющие установленного очага инфекции, могут быть выписаны из стационара с отменой антибиотиков даже до появления признаков восстановления костного мозга.

#### **V. Учет потребления антимикробных лекарственных средств**

Для учета и анализа назначений, продлений и отмены антимикробных лекарственных средств используется метод DOT-анализа (days of therapy — дней терапии), так как этот анализ:

персонифицирован (можно отследить терапию конкретного пациента);

не привязан к дозировке и режиму дозирования лекарственных средств;

подходит для педиатрического стационара;

адекватно отражает потребление даже у специфических пациентов;

есть возможность контролировать длительность назначений и их количество;

но требует постоянного мониторинга терапии в реальном времени и не отражает материальных затрат на лечение.

Один DOT представляет собой назначение одного лекарственного средства в определенный день независимо от количества вводимых доз или дозы. Подсчет наглядных показателей: количество DOT на 100 или 1000 койко-дней (определение длительности потребления антимикробного лекарственного средства пациентом за время его пребывания в стационаре); суррогатный показатель количества назначений на 100 или 1000 использованных пациентов (показатель «популярности» лекарственного средства в отделении или стационаре) и выведенные графики по этим данным дают возможность визуализировать и оценивать динамику потребления исследуемых лекарственных средств, как результат внедрения мероприятий инфекционного контроля.

База данных пациентов для подсчета DOT создается в таблицах Excel. Ежедневно вносятся данные всех пациентов стационара, которые получают антибактериальную терапию оцениваемыми антибиотиками, корректируются назначения и длительность терапии. В базу вносятся: паспортные данные, номера историй, основной диагноз, показание к назначению антибактериальной терапии, даты назначения, даты отмены антибиотика.

Паспортные данные пациента загружаются в базу однократно (так как пациенты могут получать лечение по основному заболеванию в стационаре длительное время), фиксируются все назначения антибиотиков по поводу каждого инфекционного эпизода. Такой подход дает возможность учета количества назначений отдельных антибиотиков в отделениях и стационаре. Из полученных данных рассчитываются показатели DOT, количества назначений на 100 использованных больных (NDOT/100 использованных больных) и сумма DOT на 1000 койко-дней ( $\sum \text{DOT}/1000$  койко-дней). Эти данные информативно и наглядно показывают изменение потребления антибактериальных лекарственных средств, как результат внедрения мероприятий инфекционного контроля.

## Бактериологические исследования крови

Показанием для посевов крови является подозрение на инфекцию кровотока, а не любая лихорадка у любого пациента.

При подозрении на инфекцию кровотока или общем тяжелом состоянии пациента посевы крови необходимо производить до начала антимикробной терапии независимо от наличия или отсутствия лихорадки. Лихорадка при заборе крови на бактериологическое исследование не является ни чувствительным, ни специфичным признаком наличия бактериемии. Нет разницы в проращении образцов крови, взятых одновременно с началом лихорадки и с интервалом в 24 ч.

Необязательны посевы крови у лихорадящего пациента с очевидными причинами лихорадки (респираторная вирусная инфекция, трансфузионная реакция, ранний послеоперационный период и т. д.).

Обязательны посевы крови у лихорадящего пациента в нейтропении.

Посевы крови выполняются 1 раз в 1 сут при стабильном состоянии пациента (даже при лихорадке более 1 раза в 1 сут) в первые 3-е сут. Дальнейшие посевы крови у клинически стабильного пациента выполняются лишь для диагностики фунгемии (см. следующий пункт). При сохраняющейся лихорадке посевы выполняются 3 раза с интервалом в 6 ч в течение 1 сут для диагностики фунгемии.

### Критерии КАИК:

Необходимо наличие одного из следующих критериев:

1. Определенный патоген выделяется из одной и более диагностических гемокультур + микроорганизмы, выделенные из крови, не связаны с инфекцией в другом месте.

2. Пациенты, имеющие хотя бы один из следующих симптомов: лихорадка ( $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), озноб, гипотермия ( $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), апноэ и брадикардия для детей  $\leq 1$  года + микроорганизмы, выделенные из крови, не связаны с инфекцией в другом месте + один и тот же микроорганизм, являющийся представителем нормальной микрофлоры кожи (т. е. дифтероиды [*Corynebacterium spp.* не *C.diphtheriae*], *Bacillus spp.* [не *B.anthraxis*], *Propionibacterium spp.*, коагулаза-негативные стафилококки [включая *S.epidermidis*], стрептококки группы вириданс, *Aerococcus spp.* и *Micrococcus spp.*) выделяется из 2-х и более проб крови, отобранных в разное время или из разных локусов, и определенный микробиологическим методом с целью диагностики или лечения.

Посевы крови должны быть взяты (до начала антибактериальной терапии) всем пациентам, у которых есть подозрение на бактериемию или фунгемию, включая госпитализированных и амбулаторных пациентов с лихорадкой и лейкоцитозом или лейкопенией. Нормальное количество лейкоцитов не исключает бактериемию. Особенно важны посевы крови у пациентов с установленным или подозреваемым сепсисом, менингитом, остеомиелитом, артритом, эндокардитом, перитонитом, пневмонией и лихорадкой неуточненной этиологии.

### **Показания для повторных посевов крови:**

Последующие посевы крови после первого дня от начала антибактериальной терапии необходимы в следующих случаях:

- бактериемия вследствие *Staphylococcus aureus*;
- установленный или предполагаемый эндокардит;
- наличие лихорадки, лейкоцитоза или других признаков инфекции более чем 72 ч от начала антибактериальной терапии;
- установленный или предполагаемый очаг инфекции с недостаточным проникновением антибиотиков в очаг (абсцесс или инфекция суставов);
- предполагаемый источник инфекции в брюшной полости или ЦНС;
- наличие трансплантатов после сосудистого протезирования, внутрисосудистых катетеров или кардиостимуляторов;
- наличие микроорганизма с установленной или предполагаемой мультирезистентностью к антибиотикам;
- неизвестен источник первичной бактериемии.

### **Посевы крови для верификации фунгемии**

Показания:

- при продолжающейся лихорадке, несмотря на антибиотикотерапию средствами широкого спектра действия более 72 ч;
- при наличии множественных очагово-инфильтративных изменений в легких и/или в печени, селезенке по данным визуализирующих методов исследований;
- при выявлении факта колонизации дрожжевыми грибами слизистых ЖКТ у лихорадящих пациентов в нейтропении и/или с длительно стоящими сосудистыми катетерами (более 7 сут).

*Забор крови:*

Забор крови выполняется трехкратно за сутки, с интервалом в 6 ч во флаконы с питательными средами для грибов (из 2 локусов, предпочтительна прямая венепункция).

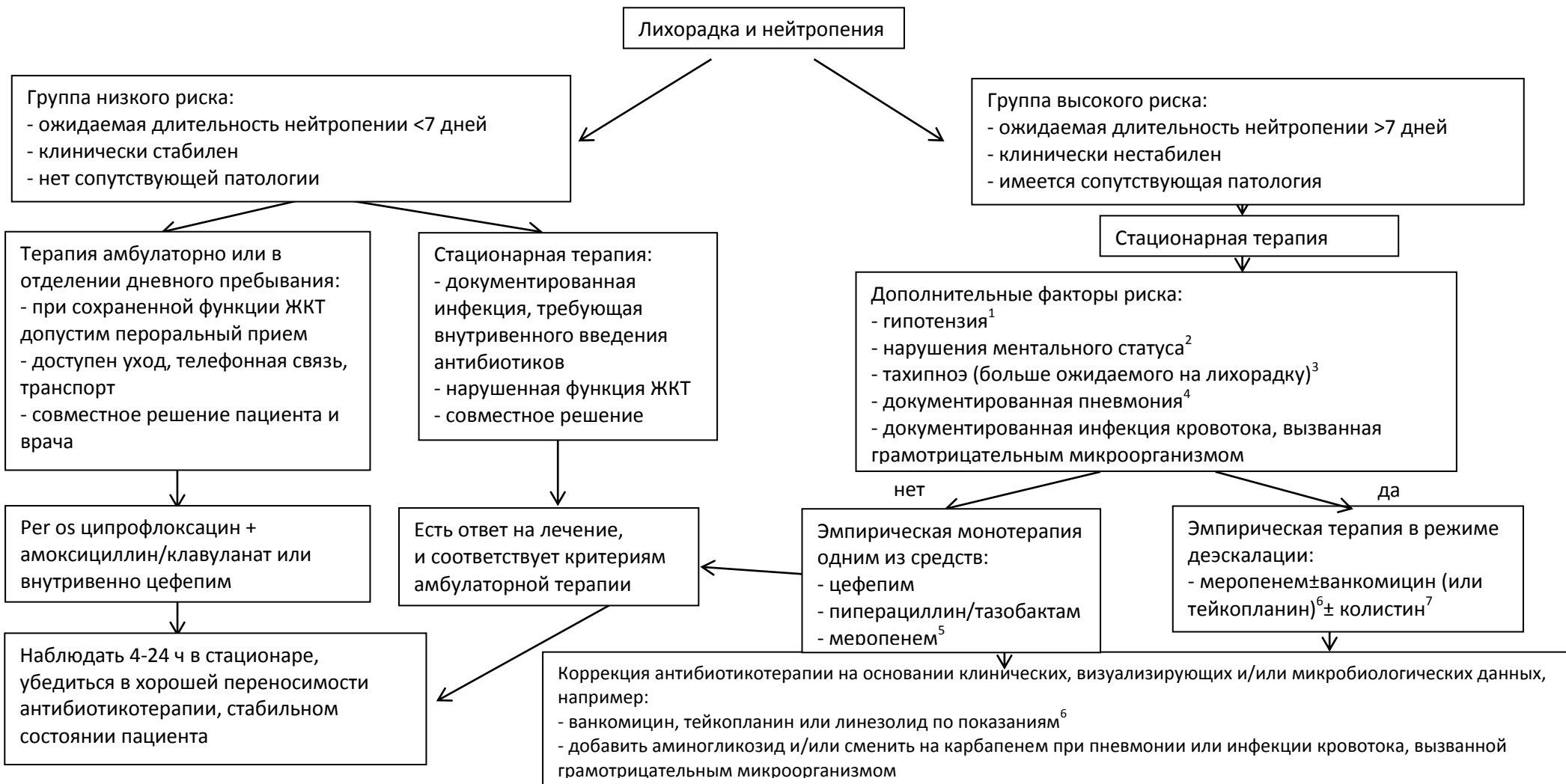
Объем забираемой крови — согласно рекомендациям производителя флаконов.

Отрицательный ответ — через 14 дней.

Выделение из крови плесневых грибов, кроме рода *Fusarium*, в большинстве случаев свидетельствует о контаминации материала и требует повторного исследования.



## Эмпирическая антибиотикотерапия фебрильной нейтропении



Примечания:

<sup>1</sup> — определяется по САД (мм рт. ст.): 0-7 дней – <59; 1 неделя–1 мес. – <79; 1 мес.–1 год – <75; 1-5 лет – <74; 5-12 лет – <83; старше 12 лет – <90;

<sup>2</sup> — определяется по шкале ком Глазго ≤14 баллов;

<sup>3</sup> — определяется по ЧД: 0-7 дней – >50; 1 неделя–1 мес. – >40; 1 мес.–1 год – >34; 1-5 лет – >22; 5-12 лет – >18; старше 12 лет – >14. Ожидаемое увеличение ЧД на лихорадку: менее 1 года – 7-11 дыханий в 1 мин на 1 °С; 1-2 года – 5-7 дыханий в 1 мин на 1 °С; старше 2-х лет – 2-3 дыхания в 1 мин на 1 °С;

<sup>4</sup> — подтвержденная рентгенологическими исследованиями (рентгенография или КТ органов грудной клетки);

<sup>5</sup> — показанием для эмпирической монотерапии меропенемом у пациентов группы высокого риска без дополнительных факторов риска является документированная колонизация цефепим-резистентными, но карбапенем-чувствительными штаммами микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (*K.pneumoniae*, *E.cloacae*, *E.coli*), при выявлении карбапенем-резистентных штаммов индивидуальная терапия по данным антибиотограммы;

<sup>6</sup> — показаниями для эмпирической терапии средствами, активными в отношении грамположительных микроорганизмов, являются: 1) гипотензия; 2) документированная пневмония; 3) подозрение на инфекцию области установки центрального венозного катетера; 4) инфекция кожи и мягких тканей; 5) документированная колонизация MRSA; 6) выделение грамположительного микроорганизма из гемокультуры; 7) выраженный мукозит (III-IV степени по ВОЗ); 8) инфекции, вызванные пенициллин-резистентными стрептококками в анамнезе; 9) интенсивная химиотерапия, ассоциированная с высоким риском развития инфекции, вызванной грамположительными микроорганизмами ( $\alpha$ -гемолитический стрептококк при применении высоких доз цитарабина);

<sup>7</sup> — показаниями для эмпирической терапии колистином являются: документированная колонизация или инфекция в анамнезе (учитывается анамнез на протяжении последних 90 дней), вызванная мультирезистентными штаммами микроорганизмов, устойчивыми к альтернативным средствам: карбапенем-резистентные *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*K.pneumoniae*, *E.cloacae*, *E.coli*), неблагоприятный эпидемиологический анамнез (нахождение в учреждениях/отделениях с высокой частотой инфекций, вызванных вышеуказанными микроорганизмами).

### Коррекция терапии после 2-4 сут



\* — критерии отмены антибиотикотерапии:  
 отсутствие лихорадки не менее 48 ч;  
 нет признаков локализованной инфекции;  
 стабильное клиническое состояние (нет дисфункции органов);  
 длительность внутривенной антибиотикотерапии не менее 72 ч;  
 ANC >500 (ОМЛ, индукция и рецидивы ОЛЛ, реципиенты ТГСК;  
 для остальных – **НЕОБЯЗАТЕЛЬНЫЙ** критерий)

## Коррекция терапии после 4-х сут (эмпирическая и упреждающая противогрибковая терапия)

