

Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «9» июля 2015 года
Протокол № 6

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ФЕБРИЛЬНАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Фебрильная нейтропения

2. Код протокола:

3. Код МКБ -10:

C90.0 – множественная миелома.

4. Дата разработки протокола: 2015 год.

5. Сокращения, используемые в протоколе:

* – препараты, закупаемые в рамках разового ввоза

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ОАК – общий анализ крови

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

СРБ – С-реактивный белок

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГДС – фиброгастроскопия

ЦВК – центральный венозный катетер

ЭКГ – электрокардиограмма

ЯМРТ – ядерная магнитно-резонансная томография

ESBL – бетта-лактамазы расширенного спектра действия

IgA – иммуноглобулин А

IgG – иммуноглобулин G

IgM – иммуноглобулин М

MRSA – метилциллинорезистентный золотистый стафилококк

VRE – ванкомицин-резистентный энтерококк

6. Категория пациентов: взрослые пациенты.

7. Пользователи протокола: терапевты, врачи общей практики, клинические фармакологи, онкологи, гематологи.

Шкала уровней доказательности. [1]

Уровень доказательность	Характеристика исследований, которые легли в основу рекомендаций
A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых, могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых, могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых, могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или Неконтролируемое исследование или Мнение экспертов

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение:

Фебрильная нейтропения – повышение температуры тела более 38 °C продолжительностью более 1 часа у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или ожидаемым снижением в течение ближайших 48 часов. [i]

Фебрильная нейтропения является синонимом нейтропенического сепсиса. [ii]

9. Клиническая классификация: нет.

10. Показания для госпитализации:

Фебрильная нейтропения является показанием для экстренной госпитализации.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ОАК (подсчет лейкоформулы, тромбоцитов в мазке);

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, глюкоза, ЛДГ, С-реактивный белок, щелочная фосфатаза);
- рентгенография органов грудной клетки.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: нет.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- ОАК (подсчет лейкоформулы, количество тромбоцитов в мазке);
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глобулины, уровень IgA, IgM, IgG, ЛДГ, СРБ, прокальцитонин, креатинин, мочевины).

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- бактериологическое исследование биологического материала;
- иммунограмма;
- исследование спинномозговой жидкости;
- ПЦР на вирусные инфекции (вирусные гепатиты, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр, вирус Varicella/Zoster);
- эхокардиография;
- УЗИ органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочной железы, желчный пузырь, лимфатические узлы, почки), лимфатических узлов, у женщин – малого таза;
- рентгенография придаточных пазух носа;
- рентгенография костей и суставов;
- КТ грудного сегмента, брюшного сегмента, головы, малого таза;
- ЯМРТ грудного сегмента, брюшного сегмента, головы, малого таза;
- ФГДС;
- УЗИ сосудов;
- бронхоскопия;
- колоноскопия.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой медицинской помощи:

- сбор жалоб и анамнеза заболевания;
- физикальное обследование.

12. Диагностические критерии постановки диагноза:

12.1 Жалобы и анамнез[12]:

- одышка;

- сердцебиение;
- слабость;
- утомляемость;
- потеря массы тела;
- лихорадка;
- дизурические расстройства.

Анамнез: следует обратить внимание на:

- время появления лихорадки;
- наличие ознобов;
- длительно сохраняющуюся слабость;
- быструю утомляемость;
- наличие одышки;
- дизурические и диспепсические явления.

12.2 Физикальное обследование:

- Ежедневный осмотр слизистой оболочки полости рта при нейтропении, особенно периодонта. Обращают внимание на рыхлость, отек слизистой оболочки (мукозит), наличие налетов, язв.
- Осмотр кожи в отношении возможного появления септикопиемических очагов при лихорадке, даже в отсутствие жалоб больного. При лечении глюкокортикоидами септикопиемические очаги могут быть и при нормальной температуре.
- Осмотр места установки венозного катетера.
- Внимательная аускультация грудной клетки. Жесткое дыхание в отсутствие хрипов, минимальное количество влажных хрипов на ограниченном участке могут быть начальным проявлением пневмонии.
- Тщательная пальпация живота. Первые симптомы псевдомембранозного колита — это появление боли или «урчание» при пальпации в правой подвздошной области (область слепой кишки).

12.3-12.4 Лабораторные, инструментальные исследования:

Показания	Исследование
Температура более 38 °С, впервые возникшая у пациента с нейтропенией	Посев крови в 2 флакона (аэробы, анаэробы) из двух вен или вены и центрального венозного катетера (итого 4 флакона)
Температура более 38 °С, продолжительностью более 5 суток при сохранении нейтропении	Посев крови из периферической вены и ЦВК 1-2 раза в неделю Посев мочи КТ грудного сегмента Исследование крови методом ПЦР на цитомегаловирус, вирус простого герпеса
Температура более 38 °С, сохраняющаяся после «выхода» из	УЗИ органов брюшной полости КТ или ЯМРТ органов брюшной полости

нейтропении	при неинформативном УЗИ Повторные посевы крови
Подозрение на катетер-ассоциированную инфекцию	Посев крови в 2 флакона (аэробы, анаэробы) из вены и центрального венозного катетера одновременно
Нейтропения более 7-10 дней	Исследование крови на антиген <i>Aspergillus</i> spp. 2 раза в неделю
Стоматит	Посев мазка со слизистой ротовой полости
Эзофагит	Эзофагоскопия (при уровне тромбоцитов более $20-30 \times 10^9/\text{л}$) Исследование соскоба со слизистой пищевода или биоптата пищевода
Некрозы кожи, слизистых	Посев, в т.ч. на плесневые грибы
Гайморит	Посев содержимого околоносовой пазухи, полученный при пункции
Симптомы инфекции мочевыводящих путей, лейкоцитурия	Посев мочи
Пневмония	КТ грудного сегмента Бронхоальвеолярный лаваж после КТ легких Исследование БАЛ (микроскопия, посев на бактерии и грибы, определение антигена <i>Aspergillus</i> spp., флюоресцентная микроскопия на <i>Pneumocystis jirovecii</i>), исследование крови на антиген <i>Aspergillus</i> spp., исследование крови на антитела к <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamidia pneumoniae</i> (IgG, IgM)
Менингеальный синдром Выраженная общемозговая симптоматика на фоне лихорадки и нейтропении Обнаружение очагов в головном мозге по данным КТ или ЯМРТ	Люмбальная пункция Исследование спинно-мозговой жидкости (микроскопия, посев, определение ДНК <i>Toxoplasma gondii</i> , цитомегаловируса, вируса простого герпеса, вируса Эпштейна-Барр, по возможности - антигенов <i>Cryptococcus</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., при необходимости — антигены бактерий (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , стрептококки группы В (<i>Streptococcus agalactiae</i>)).
Диарея	Исследование кала на токсин <i>Clostridium difficile</i> и условно-патогенную флору
Парапроктит, трещина прямой кишки	Посев мазка со слизистой оболочки прямой кишки

Инфильтраты на коже	Биопсия Микробиологическое, цитологическое и гистологическое исследование биоптатов
Субфебрилитет, длительная цитопения	Исследование крови на цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр методом ПЦР (ПЦР на цитомегаловирус и вирус Эпштейна-Барр с Д+10 по Д+100 исследование проводится также планово 1 раз в неделю)

12.4. Показания для консультации узких специалистов:

- Врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению – установка центрального венозного катетера из периферического доступа (PICC);
- Гепатолог – для диагностики и лечения вирусного гепатита;
- Гинеколог – беременность, метроррагии, меноррагии, консультация при назначении комбинированных оральных контрацептивов;
- дерматовенеролог – кожный синдром
- инфекционист – подозрение на вирусные инфекции;
- кардиолог – неконтролируемая АГ, хроническая сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и проводимости;
- невропатолог острое нарушение мозгового кровообращения, менингит, энцефалит, нейролейкоз;
- нейрохирург – острое нарушение мозгового кровообращения, дислокационный синдром;
- нефролог (эфферентолог) – почечная недостаточность;
- онколог – подозрение на солидные опухоли;
- оториноларинголог – для диагностики и лечения воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха;
- офтальмолог – нарушения зрения, воспалительные заболевания глаза и придатков;
- проктолог – анальная трещина, парапроктит;
- психиатр – психозы;
- психолог – депрессия, анорексия и т.п.;
- реаниматолог – лечение тяжелого сепсиса, септического шока, синдрома острого легочного повреждения при синдроме дифференцировки и терминальных состояний, установка центральных венозных катетеров.
- ревматолог – синдром Свита;
- торакальный хирург – экссудативный плеврит, пневмоторакс, зигомикоз легких;
- травматолог – показания: наличие патологических переломов.
- трансфузиолог – для подбора трансфузионных сред при положительном непрямом антиглобулиновом тесте, неэффективности трансфузий, острой массивной кровопотере;
- уролог – инфекционно-воспалительные заболевания мочевыделительной системы;

- фтизиатр – подозрение на туберкулез;
- хирург – хирургические осложнения (инфекционные, геморрагические);
- челюстно-лицевой хирург – инфекционно-воспалительные заболевания зубо-челюстной системы.

12.6 Дифференциальный диагноз:

Проводится с лихорадкой неинфекционного характера у пациентов с нейтропенией – синдромом приживления у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток и синдром Свита. Во всех случаях лихорадки у пациентов с нейтропенией ситуация должна расцениваться как фебрильная нейтропения и только при неэффективности антибактериальной терапии и восстановлении гранулоцитопоеза могут обсуждаться другие диагностические альтернативы.

13. Цели лечения:

- нормализация температуры тела;
- снижение острофазовых показателей (СРБ, прокальцитонин и др.);
- предупреждение развития септического шока и полиорганной недостаточности.

14. Тактика лечения:

14.1 Немедикаментозное лечение:

Режим: общеохранительный.

Диета: Стол №15. Нейтропеническим пациентам не рекомендуется соблюдать определенную диету (**уровень доказательности В**). [14-19]

При почечной недостаточности используется **диета №7**.

14.2 Медикаментозное лечение:

Инициальный режим антибактериальной терапии зависит от тяжести состояния пациента (стратегия эскалации или деэскалации) и локальных микробиологических данных по наиболее распространенным патогенам и их чувствительности. [ECIL].

Данные об эффективности стратегии деэскалации в настоящее время противоречивы [iii, iv], но данный подход является рекомендованным Европейской конференцией по инфекционным осложнениям у пациентов с лейкозом. [ECIL]

В отличие от деэскалации при использовании стратегии эскалации в спектр назначаемых антибактериальных препаратов не входят резистентные грамположительные микроорганизмы (MRSA, VRE), не проводится комбинации с аминогликозидами или фторхинолонами и используются β-лактамы, отличные от карбапенемов.

Модификация стартового режима терапии проводится через 24-72 часа после начала лечения. [ECIL, ESMO, NCCN, Клясова] в зависимости от полученных микробиологических данных и состояния пациента.

Для выбора стратегии эмпирической антибактериальной терапии проводят стратификацию пациентов.

Критерии стратификации пациента для выбора стратегии антибактериальной терапии: [ЕСІІ]

Факторы риска развития осложнений при фебрильной нейтропении:

- пожилой возраст;
- нахождение в стационаре;
- длительная и тяжелая аплазия;
- сопутствующие заболевания (кровотечения, дегидратация, нарушение функции органов и систем, хронические заболевания);
- шок, гемодинамическая нестабильность, гипотензия;
- локализованные инфекции (пневмония, энтерит, катетер-ассоциированные инфекции).

Факторы риска резистентных инфекций: [v, vi]

- предшествующая терапия антибиотиками широкого спектра действия, в особенности цефалоспорины III поколения;
- тяжелые заболевания (терминальная стадия основного заболевания, тяжелый сепсис, пневмония);
- большая продолжительность госпитализации или повторная госпитализация;
- мочевого катетер;
- пожилой возраст;
- нахождение в отделении реанимации/палате интенсивной терапии.

В зависимости от факторов риска и других признаков проводится выбор стратегии инициального режима антибактериальной терапии.

Стратегии стартового эмпирического режима антибактериальной терапии фебрильной нейтропении

	Эскалация	Дезэскалация
Определение	Терапия, включающая Enterobacteriaceae и Ps.aeruginosa за исключением ESBL и продуцентов карбапенемаз или мультирезистентные неферментирующие бактерии	Терапия, включающая максимально широкий спектр возбудителей, включая мультирезистентные грамположительные и грамотрицательные (в т.ч. ESBL) бактерии
Карбапенемы в первой линии	Нет	Да
Препараты, активные в отношении MRSA и VRE	Нет	Да
Комбинация с аминогликозидами или фторхинолонами	Нет	Да
Факторы риска развития осложнений при фебрильной нейтропении	-	+
Факторы риска резистентных инфекций	-	+
Распространённость резистентных инфекций в стационаре	-	+
Предшествующая колонизация резистентными патогенами (MRSA, MRSE, в особенности	-	+

при МИК для ванкомицина ≥ 2 мг/л, VRE, ESBL или карбапенемазопродуцирующие Enterobacteriaceae, A.Baumannii, Ps.aeruginosa, S.maltophilia)		
--	--	--

Возможные стартовые режимы эмпирической антибактериальной терапии

Клинические ситуации	Эскалация	Дэскалация
Стандартная ситуация	Пиперациллин/тазобактам (уровень доказательности А) Антипсевдомонадные цефалоспорины (цефтазидим) (уровень доказательности А) Тикарциллин/клавулонат Цефеперзон/сульбактам	Монотерапия антипсевдомонадными карбапенемами Комбинация антипсевдомонадного β -лактама и аминогликозида ИЛИ другого препарата в зависимости от клинической ситуации (см. ниже)
Предшествующая колонизация или инфекция, связанная с ESBLштаммами	-	Антипсевдомонадные карбапенемы (уровень доказательности В)
Предшествующая колонизация или инфекция, связанная с карбапенемазопродуцирующими штаммами	-	Колистиметат + β -лактамы $\pm$ Тайгексиклин ИЛИ Аминогликозид (уровень доказательности С)
Предшествующая колонизация или инфекция, связанная с β -лактамы резистентной Ps.aeruginosa	-	Колистиметат + β -лактамы (уровень доказательности В)
Предшествующая колонизация или инфекция, связанная с β -лактамы резистентной Acinetobacter	-	Колистиметат + β -лактамы $\pm$ Тигексиклин (только в комбинации!) (уровень доказательности В)
S. maltophilia	-	Ко-тримоксазол + β -лактамы (цефтазидим) $\pm$ тикарциллин/клавулонат (уровень доказательности В)
Использование у пациента в течение предшествующего месяца карбапенемов	-	+ аминогликозиды
Предшествующая колонизация или инфекция, связанная с MRSA	-	+ Ванкомицин ИЛИ Линезолид ИЛИ Даптомицин ИЛИ Тигексиклин
Предшествующая колонизация или инфекция VRE	-	+ Линезолид ИЛИ Даптомицин ИЛИ Тигексиклин
Септический шок	-	Антипсевдомонадный карбапенем + Ванкомицин ИЛИ Линезолид ИЛИ Даптомицин ИЛИ Тигексиклин
Катетер-ассоциированная инфекция (озноб после инфузии в катетер или воспаление тканей в месте установки)	-	+ Ванкомицин ИЛИ Линезолид ИЛИ Даптомицин ИЛИ Тигексиклин
Инфекция кожи или мягких тканей	-	+ Ванкомицин ИЛИ Линезолид ИЛИ Даптомицин ИЛИ Тигексиклин
Тяжелый мукозит	-	+ Ванкомицин ИЛИ Линезолид ИЛИ Даптомицин ИЛИ Тигексиклин
Пневмония на фоне индукции ремиссии острого миелобластного лейкоза с гиперлейкоцитозом	Только дэскалационная стратегия	Антипсевдомонадный карбапенем
Примечание: 1. Цефепим необходимо избегать в отделениях с высокой частотой выявления ESBLи не рекомендуется использовать в качестве монотерапии; 2. Карбапенемы в качестве препаратов первой линии могут		

назначаться при известной предшествующей колонизации ESBL Enterobacteriaceae или других мультирезистентных грамотрицательных бактерий или в отделениях с высокой частотой выявления ESBL продуцентов; 3. Если пиперацillin или тикарциллин используются без ингибиторов бета-лактамаз, то их желательно комбинировать с аминогликозидами; 4. К аминогликозидам быстро развивается резистентность, они наиболее активны (оказывают бактерицидный эффект) в течение первых 48 часов. В связи с нефро- и ототоксичностью продолжительность лечения не должна превышать 5-7 суток.

Для выбора стартовой антибактериальной терапии имеют значение микробиологические данные по чувствительности выделенных гемокультур к антибиотикам у пациентов с нейтропенией. Обновление эпидемиологической информации должно проводиться каждые 6-12 месяцев.

В случае высокой частоты выявления резистентных к цефалоспорином III поколения штаммов грамотрицательных микроорганизмов оптимальным стартовым антибактериальным препаратом может рассматриваться пиперацillin/тазобактам (**уровень доказательности А**). [vii]

Использование карбапенемов приводит к более высокой частоте антибиотик-ассоциированной диареи и диареи, связанной с Clostridium difficile (**уровень доказательности А**). []

Использование цефепима в монотерапии при фебрильной нейтропении статистически значимо увеличивает летальность и не рекомендуется (**уровень доказательности А**). [viii]

Использование комбинации β-лактам+аминогликозид статистически значимо повышает летальность, связанную с инфекцией и токсичность терапии [ix], поэтому должно резервироваться для ограниченного контингента пациентов (см. выше).

При высокой чувствительности к аминогликозидам при деэскалационной стратегии возможной альтернативой антипсевдомонадным карбапенемам является комбинация пиперацillin/тазобактам + аминогликозид.

Чувствительность выделенных гемокультур (%) (отделение гематологии АО «ННЦОТ», октябрь 2014- март 2015)

Микроорганизм	Gen	PIT	CPM	MRP	AK	CIP	CAZ	A/S	Ox	Va
Enterobacteriaceae	76	76	95	100	100	69	100	61		
Ps.aeruginosa	80	100	60	100	100	60	100			
Acinetobacter spp	100	100	100	100	100	60	100	100		
S.aureus	100				100	100			60	100
Kl.pneumoniae	50	25	60	100	100	60	0	0		

Условные обозначения:

GEN – Гентамицин
PIT – пиперациллин/тазобактам
CMP – цефепим
MRP – меропенем
AK – амикацин
CIP – ципрофлоксацин
CAZ – цефтазидим
A/S – ампициллин/сульбактам
Ox – оксациллин
Va – ванкомицин



≥50% штаммов чувствительны



≥50% штаммов резистентны

Стартовый режим антибактериальной терапии пересматривается через 24-72 часов в зависимости от клинического течения и результатов микробиологических исследований. [ЕСІІL]

При получении результатов микробиологических исследований стартовый режим корректируется с использованием следующих принципов:

- Предпочтительны препараты узкого спектра действия с высокой активностью в отношении выделенного патогена (желательно с учетом минимальной подавляющей концентрации);
- При сходной активности *In vitro* преимущество перед цефалоспоридами и карбапенемами имеют пенициллины и пенициллины в комбинации с ингибиторами β-лактамаз.

При отсутствии роста микроорганизмов в случае стратегии эскалации через 24-72 часа:

- Если пациент афебрилен и стабилен продолжается стартовая антибактериальная терапия до 48 часов стойко нормальной температуры тела (до 72х часов от начала лечения).
- Если сохраняется лихорадка, но пациент стабилен - продолжается стартовая антибактериальная терапия в сочетании с дообследованием (повторные посевы крови, галактоманнан, КТ грудного сегмента на 5е сутки сохраняющейся лихорадки). **Изолированная лихорадка не является критерием для смены антибактериальной терапии!**
- Если сохраняется лихорадка и имеется клиническое ухудшение проводят:
 - Дообследование;
 - при факторах риска грамотрицательной инфекции проводят смену стартового препарата на карбапенемы, возможно в сочетании с аминогликозидами, фторхинолонами или колистиметатом.
 - При эскалационной стратегии не рекомендуется добавлять аминогликозид к стартовой терапии при её неэффективности.
 - при факторах риска грамположительной инфекции добавляют препараты, активные в отношении грамположительных

резистентных микроорганизмов (см. выше).Рекомендуется избегать эмпирического назначения ванкомицина (**уровень доказательности А**)и аминогликозидов (**уровень доказательности D**). [Banacloche, ^x]

При отсутствии роста микроорганизмов в случае стратегии деэскалации через 24-72 часа^[xi]:

- Если пациент афебрилен, но был в тяжелом состоянии на момент начала антибактериальной терапии (септический шок, пневмония и т.д.) – продолжают лечение в стартовом режиме;
- Если пациент афебрилен и в момент начала антибактериальной терапии был относительно стабильным:
 - Прекращают терапию «вторым» антибиотиком (аминогликозид, фторхинолон или колистин или препарат для лечения резистентных грамположительных инфекций), если использовалась комбинированная терапия;
 - Рассматривается возможность прекращения антибактериальной терапии к 72 часам от его начала, если в течение 48 часов и более сохраняется нормотермия и состояние остается стабильным.
 - Проводят смену стартового антибиотика на антибиотик более узкого спектра (пиперациллин/тазобактам, цефалеперзон/сульбактам, тикарциллин/клавулонат, цефепим, цефтазидим если в качестве стартового препарата использовались карбапенемы).
 - Проводят дообследование для исключения связи лихорадки с грибковой инфекцией и другими причинами.

Повышение уровня CRP на пятый день фебрильной нейтропении более 160 мг/л у реципиента костного мозга ассоциируется с высокой вероятностью летального исхода от инфекционных осложнений с чувствительностью 100% и специфичностью 87%. [Ortega]

Продолжительность антибактериальной терапии. Эмпирическая антибактериальная терапия может быть прекращена через 72 часа или более от первого внутривенного введения у пациентов, которые были гемодинамически стабильны и афебрильны не менее 48 часов вне зависимости от количества нейтрофилов и предполагаемой продолжительности нейтропении (**уровень доказательности В**). ^[xii] Пациент должен находиться под наблюдением в стационаре еще в течение 24-48 часов, если сохраняется нейтропения. При рецидиве лихорадки возобновляется антибактериальная терапия, ранее отмененная.

Рекомендованные дозы антибактериальных препаратов [NCCN, Banacloche]

Препарат	Дозирование
Амикацин	1500-2000 мг/сут каждые 24 часа
Цефтазидим	6 г каждые 24 часа продленная инфузия
Цефепим	2 г каждые 8 часов или продленная инфузия
Колистин	9 MU нагрузочная доза, 4,5 MU каждые 12 часов
Даптомицин	8-10 мг/кг/сут каждые 24 часа
Эртапенем	1 г каждые 12 часов
Гентамицин	7 мг/кг/сут каждые 24 часа
Линезолид	600 мг каждые 12 часов
Меропенем	1-2 г каждые 6-8 часов 4х часовая инфузия
Пиперациллин-тазобактам	4,5 г каждые 6 часов инфузия
Тайгециклин	100-200 мг нагрузочная доза, далее 50-100 мг каждые 12 часов
Триметоприм-сульфаметоксазол	10 мг/кг/сут каждые 6 часов
Ванкомицин	1 г нагрузочная доза, затем 2 г каждые 24 часа в виде продленной инфузии

Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок: критерии, лабораторный мониторинг

Тактика лечения фебрильной нейтропении зависит от тяжести септического процесса, который условно разделяют на сепсис (неосложненная фебрильная нейтропения, инфекционно-обусловленный синдром системного воспалительного ответа), тяжелый сепсис и септический шок.

Приводим основные определения: [xiii]

- **Синдром системного воспалительного ответа (SIRS):**
 - Лихорадка более 38,3 °C или гипотермия
 - Тахикардия более 90 /min⁻¹
 - Тахипное более 20 в мин
 - Острое нарушение ментального статуса
 - Лейкопения
 - Повышение CRP, PCT более 2 SD ...
- **Сепсис:** SIRS + инфекция (документированная или подозрение)
- **Тяжелый сепсис:** Сепсис + дисфункция одного или более органов.

- **Септический шок:** тяжелый сепсис + артериальная гипотензия (САД < 90 mmHg, среднее АД < 70 mmHg или снижение САД более 40 mmHg) персистирующая в течение 1 часа несмотря на адекватную инфузию + лактат более 4 ммоль/л

Диагностические критерии

Диагностические критерии нейтропенического сепсиса (соответствует фебрильной нейтропении) [^{xiv}]

Инфекция, документально подтвержденная или подозреваемая, и 1 или более из следующих данных:

Общие показатели

- Лихорадка (> 38,3 °C).
- Гипотермия (< 36 °C).
- ЧСС > 90/мин-1 или более чем на два стандартных отклонения (SD) выше нормального значения для данной возрастной группы.
- Тахипноэ.
- Изменения психического состояния.
- Периферические отеки или положительный баланс жидкости (> 20 мл/кг в течение 24 ч).
- Гипергликемия (глюкоза плазмы > 140 мг/дл или > 7,7 ммоль/л) при условии отсутствия диабета.

Воспалительные показатели

- Уровень сывороточного С-реактивного белка более чем в два раза выше нормального значения.
- Уровень сывороточного прокальцитонина более чем в два раза выше нормального значения.

Показатели органной дисфункции

- Артериальная гипоксемия ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$), $\text{sO}_2 < 70\%$ (кровь из верхней полой вены) или < 65% (смешанная венозная кровь) (в зависимости от установленного сосудистого доступа).
- Острая олигурия (диурез < 0,5 мл/кг/ч в течение по крайней мере 2 часа наблюдения, несмотря на адекватную инфузионную терапию).
- Увеличение креатинина > 44,2 мкмоль/л.
- Дефицит факторов коагуляционного гемостаза, гипокоагуляция (МНО > 1,5 или АЧТВ > 60 секунд).
- Парез кишечника (перистальтика кишечника аускультативно не определяется).
- Гипербилирубинемия (общий билирубин плазмы > 4 мг/дл или 70 мкмоль/л).

Показатели тканевой гипоперфузии

- Гиперлактатемия (> 1 ммоль/л).
- Снижение капиллярного наполнения или «мраморность» кожных покровов.

Пациентам с сепсисом (фебрильной нейтропенией), для своевременного выявления тяжелого сепсиса, оценки эффективности проводимой антибактериальной терапии, обязателен ежедневный лабораторный контроль: СРБ при необходимости также креатинина, трансаминаз, общего и прямого билирубина, АЧТВ, МНО, фибриногена, прокальцитонина, лактата крови.

Ежедневный лабораторный контроль может быть прекращен при нормализации температуры или повышении уровня нейтрофилов более 500 кл/мкл, при условии стойкой положительной динамики.

Диагностические критерии тяжелого сепсиса

Тяжелый сепсис это связанная с сепсисом гипоперфузия тканей или органная дисфункция.

Критериями тяжелого сепсиса являются подтвержденный диагноз сепсис + 1 или несколько из нижеперечисленных критериев (связанных с инфекцией):

- Сепсис - индуцированная гипотензия;
- Повышение уровня лактата;
- Диурез < 0,5 мл/кг/ч в течение более чем 2 часов, не смотря на адекватную инфузионную терапию;
- Острое повреждение легких $PaO_2/FiO_2 < 250$ при отсутствии пневмонии в качестве источника инфекции.
- Острое повреждение легких $PaO_2/FiO_2 < 200$ в присутствии пневмонии в качестве источника инфекции.
- Креатинин > 176,8 мкмоль/л;
- Билирубин > 34,2 мкмоль/л;
- Коагулопатия (МНО более 1,5).

Диагностические критерии септического шока

Тяжелый сепсис + персистирующая артериальная гипотензия: $AD_{сист} < 80$ мм рт.ст., $AD_{сист}$ меньше исходного на 40 мм рт.ст. и более при отсутствии других видимых причин гипотензии несмотря на адекватное восполнение дефицита ОЦК.

Критерием регресса септического шока является стабилизация показателей центральной гемодинамики ($AD_{сист} > 90$ мм рт.ст., $AD_{средн} > 70$ мм.рт.ст., без проведения вазопрессорной и инотропной терапии), нормализация уровня лактата крови.

Пациентам с тяжелым сепсисом и септическим шоком, для оценки эффективности проводимой терапии и оценки витальных функций, обязателен ежедневный лабораторный контроль: СРБ, креатинина, трансаминаз, общего и прямого билирубина, АЧТВ, МНО, фибриногена, прокальцитонина, лактата, КЩС и газового состава артериальной крови.

Лечение тяжелого сепсиса, септического шока

Применение системных эффективных противомикробных препаратов широкого спектра действия течение первого часа от постановки диагноза

считается приоритетным в лечении септического шока(**уровень доказательности В**) и тяжелого сепсиса без симптоматики септического шока(**уровень доказательности С**).

При необходимости проведения хирургического вмешательства, следует применять наименее травматичные хирургические методы.

Если имеется подозрение, что возможным инфекционным источником является устройство для внутривенных вливаний (катетер), катетеры должны быть удалены незамедлительно удалены, но только после установки другого внутрисосудистого доступа.

Первоначальные цели интенсивной и поддерживающей терапии, направленные на стабилизацию витального статуса:

Стабилизация центрального венозного давления на уровне 8 – 12 мм.рт.ст.

- Раннее начало проведения интенсивной терапии у пациентов с диагностированным сепсисом в течение первых 6 часов послераспознавания(**уровень доказательности С**);
- Стартовая интенсивная инфузионная терапия начинается с кристаллоидов (**уровень доказательности В**) и рассмотрения в дополнение инфузии альбумина у пациентов, которые требуют значительного количества кристаллоидов для поддержания адекватного среднего артериального давления (**уровень доказательности С**) и воздержание от инфузии крахмалсодержащих растворов (ГЭК) (**уровень доказательности С**).

Поддержание среднего артериального давления (AD_{cp}) ≥ 65 мм.рт.ст.

- Первоначальный минимальный объем инфузионной терапии у пациентов с сепсис-индуцированной тканевой гипоперфузией и подозрением на гиповолемию, должен быть ориентирован на достижение 30 мл/кг кристаллоидами (в отдельных случаях может быть необходимо более быстрое введение и большие объемы инфузионной терапии) (**уровень доказательности С**).
- Для поддержания адекватных цифр гемодинамики (среднее артериальное давление ≥ 65 мм рт.ст.), норадреналин (норэпинефрин) рассматривается как вазопрессорный препарат первого выбора (**уровень доказательности В**). Для адекватной оценки проведения вазопрессорной и инотропной терапии, целесообразно проведение инвазивного мониторинга артериального давления (**уровень доказательности А**).
- Адреналин (эпинефрин) целесообразно подключать для поддержания необходимых цифр гемодинамики как дополнительный агент к уже проводимой вазопрессорной терапии (**уровень доказательности В**).
- Вазопрессин в дозе 0,03 ед/мин может быть добавлен в виде инфузии к норадреналину с целью стабилизации среднего артериального давления или снижения дозировки норадреналина,

но не в качестве начальной терапии вазопрессорными препаратами (**уровень доказательности D**).

- Инфузия дофамина не рекомендуется, только в весьма определенных обстоятельствах в качестве альтернативного вазопрессорного агента у пациентов с низким риском тахикардии или абсолютной или относительной брадикардией (**уровень доказательности C**).
- Инфузия добутамина может быть начата в дозе до 20 мкг/кг в мин при подтверждении дисфункции миокарда (легочная гипертензия, снижение фракции сердечного выброса) или сохраняющиеся признаки гипоперфузии, не смотря на достижение адекватного внутрисосудистого объема и адекватное среднее артериальное давление (**уровень доказательности C**).
- Избегать использования внутривенной инфузии гидрокортизона у пациентов с септическим шоком, если проведение адекватной инфузионной и вазопрессорной терапии достаточно для того, чтобы восстановить стабильность гемодинамики (**уровень доказательности C**) [xv]. В случае не возможности стабилизации показателей центральной гемодинамики, рекомендуемая дозировка гидрокортизона составляет 200 мг/сутки путем продленной в/в инфузии, с продолжительностью на весь период терапии септического шока (**уровень доказательности D**).
- Фенилэфрин не рекомендуется при лечении септического шока, за исключением случаев, когда введение норадреналина связано с серьезными аритмиями, снижен сердечный выброс, стойко сниженное артериальное давление, в качестве терапии спасения в сочетании с инотропом и низкими дозами вазопрессина, при условии отсутствия достижения целевых цифр центральной гемодинамики (**уровень доказательности C**).
- Кортикостероиды нельзя вводить с целью лечения сепсиса в отсутствие шока (**уровень доказательности D**).

Поддержание диуреза на уровне ≥ 0.5 мл/кг/ч.

Поддержание уровня sO_2 не менее 70% (кровь из верхней полой вены) или не менее 65% (смешанная венозная кровь).

- Целевое значение уровня гемоглобина 70-90 г/л, при условии отсутствия тканевой гипоперфузии, ишемической болезни сердца или острой кровопотери (**уровень доказательности B**).
- Трансфузии СЗП с целью коррекции аномальных лабораторных показателей свертывания крови не рекомендуются в отсутствии данных за кровотечение или предстоящих инвазивных вмешательств и процедур (**уровень доказательности D**).
- Применение эритропоэтина с целью лечения анемии при тяжелом сепсисе и септическом шоке не показано (**уровень доказательности B**).

- Применение антитромбина, активированного протеина С, ингибиторов протеолиза для лечения тяжелого сепсиса и септического шока не показано (**уровень доказательности В**).
- Оправданы трансфузии тромбоконцентрата с профилактической целью при уровне тромбоцитов $<10-20 \times 10^9/\text{л}$, уровень тромбоцитов $\geq 20-30 \times 10^9/\text{л}$ рекомендован если пациент имеет значительный риск кровотечения, активное кровотечение, предстоящие оперативные вмешательства или инвазивные манипуляции (**уровень доказательности D**).

Степени тяжести ОРДС и показания к респираторной поддержке.

При развитии острого респираторного дистресс синдрома, целесообразно проведение респираторной поддержки с низким дыхательным объемом: целевое значение ДО 6 мл/кг массы тела пациента (**уровень доказательности А**) [^{xvi}] и ограничением давления плато на вдохе в пределах ≤ 30 см.водн.ст. (**уровень доказательности В**); применение положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) при ОРДС оправдано для того, чтобы избежать коллапс альвеол (**уровень доказательности В**).

- Применение повышенного уровня ПДКВ (свыше 7 см.водн.ст.) для больных с сепсис-индуцированным ОРДС средней тяжелой степени (**уровень доказательности С**).

- Применение приёма мобилизации альвеол (recruitment maneuvers) с рефрактерной гипоксемией, связанной с ОРДС (**уровень доказательности С**).

- У пациентов, находящихся в длительной нейтропии предпочтительно наложение трахеостомы в течении первых 48 часов после перевода на инвазивную ИВЛ. Предпочтение отдается малотравматичным методам оперативного вмешательства [^{xvii}].

- Оправдано применение prone positioning (положение на животе) у пациентов сепсис-индуцированной ОРДС у пациентов с соотношением $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ в ≤ 100 мм рт.ст. (**уровень доказательности С**) [1][^{xviii}][^{xix}]

- Возвышенное положение головного конца кровати ($30-45^\circ$) у пациентов, находящихся на механической вентиляции легких (при условии отсутствия противопоказаний), с целью снижения аспирационного риска и развития вентилятор – ассоциированной пневмонии (**уровень доказательности В**);

- Следует регулярно (ежедневно) оценивать возможность отлучения от респиратора и перевод на спонтанное дыхание. Прекращение респираторной поддержки возможно при условии удовлетворения следующим критериям: а) пациент в полном сознании; б) стабильные показатели гемодинамики без применения вазопрессорных препаратов; в) низкий дыхательный объем и ПДКВ; г) низкий уровень FiO_2 , который может быть компенсирован подачей увлажненного кислорода через лицевую маску или назальные канюли; д) отсутствуют новые потенциально опасные источники ухудшения соматического статуса. В случае соответствия всем критериям, следует рассмотреть возможность перевода пациента на спонтанное дыхание (**уровень доказательности А**).

- Стратегия ограничения инфузионной терапии (предпочтительна консервативная нежели либеральная стратегия) предпочтительна для пациентов с установленным ОРДС, при условии отсутствия данных за тканевую гипоперфузию (уровень доказательности C).

Седация, анальгезия и миорелаксация при септическом шоке.

Следует минимизировать использование в виде прерывистого болюсного введения или непрерывного введения седативных препаратов (уровень доказательности B).

Следует воздерживаться от применения миорелаксирующих препаратов, если это возможно, у пациентов в септическом шоке без развития ОРДС. При необходимости миорелаксация может проводиться как периодическим болюсным введением, так и в виде непрерывной внутривенной инфузии с периодическими паузами и оценкой глубины миорелаксации (уровень доказательности C).

Краткий курс миорелаксантов (не более 48 часов) рекомендован у пациентов с ранним развитием ОРДС и $PaO_2/FiO_2 < 150$ мм рт.ст. (уровень доказательности C).

Коррекцию гипергликемии, предполагающую дозированное введение инсулина, следует начинать при двух последующих уровнях глюкозы в крови более >10 ммоль/л, ориентированный верхний уровень глюкозы в крови ≤ 10 ммоль/л (уровень доказательности A).

Значения глюкозы в крови необходимо контролировать через каждые 1-2 часа, пока значения глюкозы и скорость инфузии не стабилизируются, далее каждые 4 часа (уровень доказательности C).

Непрерывная заместительная почечная терапия и прерывистый гемодиализ эквивалентны у пациентов с тяжелым сепсисом в септическом шоке и острой почечной недостаточностью (уровень доказательности B).

Использование непрерывной вено-венозной гемофильтрации предпочтительно у гемодинамически не стабильных пациентов с септическим шоком, для облегчения управления балансом жидкости (уровень доказательности D).

Не рекомендуется проведение терапии бикарбонатом натрия для улучшения гемодинамики или снижения доз вазопрессоров у пациентов в септическом шоке с симптоматикой гипоперфузии и лактатацидозом с $pH \geq 7.15$ (уровень доказательности B).

Рекомендуется проведение профилактики тромбоза вен у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком (уровень доказательности B). Ежедневное подкожное введение низкомолекулярного гепарина (уровень доказательности B). При клиренсе креатинина <30 мл / мин рекомендуется использование дальтепарина (уровень доказательности A) или другие формы низкомолекулярных гепаринов, которые имеют низкую степень почечного метаболизма (уровень доказательности C) или нефракционированный гепарин (уровень доказательности A).

У пациентов в септическом шоке, которые имеют противопоказания к использованию гепарина (например, тромбоцитопения, тяжелая коагулопатия,

активное кровотечение, недавнее внутримозговое кровоизлияние), фармакопрофилактика тромбозов не проводится (**уровень доказательности А**), но рекомендовано проведение механической компрессионной терапии (эластичное бинтование, чулки) (**уровень доказательности С**), если нет противопоказаний. Когда риск снижается проводится фармакопрофилактика тромбозов (**уровень доказательности С**).

Оправдано проведение профилактики стрессовых язв у пациентов с тяжелым сепсисом и в септическом шоке с использованием H₂-блокаторов или ингибиторов протонной помпы, при наличии риска развития геморрагических осложнений (**уровень доказательности В**).

Проведение энтерального и/или парэнтерального (при необходимости) кормления, предпочтительней, чем полный голод или только внутривенное введение растворов глюкозы. Начало **нутритивной** терапии в первые 48 часов после постановки диагноза тяжелого сепсиса/септического шока (**уровень доказательности С**). Оправдано проведение энтеральной терапии не в полной мере, а до 500 ккал/сутки в комбинации с парэнтеральным питанием и растворами глюкозы в течение первых суток от постановки диагноза септический шок (**уровень доказательности В**).

Введение внутривенных иммуноглобулинов с целью лечения тяжелого сепсиса и септического шока не рекомендуется (**уровень доказательности В**).

Решение задач по уходу за пациентом, осуждение хода лечения, в том числе планирование паллиативной помощи (в соответствующих случаях), совместно с пациентом и его семьей (**уровень доказательности В**) необходимо проводить как можно раньше, рекомендовано в течение первых 72 часов от поступления в отделение интенсивной терапии (**уровень доказательности С**).

Бактериальные инфекции в III (позднюю) фазу

Инфекции в этот период обусловлены инкапсулированными бактериями (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseriae meningitidis*) и связаны с иммуносупрессивной терапией по поводу хронической РТПХ, функциональной аспленией, гипогаммаглобулинемией, использованием ТВИ в режиме кондиционирования.

С целью профилактики данных инфекций пациентам через 6-12 месяцев после ТКМ (или когда проявления хронической РТПХ начинают контролироваться) рекомендуется вакцинация.

Грибковые инфекции [Клясова, ЕСІІ]

Кандидоз полости рта и глотки

Симптомы инфекции. Клинические проявления орофарингеального кандидоза - белого цвета налеты или гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, боль в полости рта.

Диагностика. При наличии вышеуказанных симптомов берут мазок с измененной слизистой оболочки для микробиологического исследования (посев или только микроскопия). Если симптомы возникли на фоне применения противогрибковых препаратов, то во всех случаях проводят посев, а при

выделении *Candida* spp.—идентификацию до вида и определение чувствительности к противогрибковым препаратам.

Показания к назначению противогрибковых препаратов: клинические симптомы орофарингеального кандидоза и обнаружение *Candida* spp. при микроскопии или культуральном исследовании (посев) образцов, взятых с измененной слизистой оболочки.

Лечение

Препарат выбора — флуконазол, по 400 мг 1 раз в сутки внутрь или внутривенно.

Альтернативные препараты — итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (прием натощак); или клотримазол (таблетки), по 10 мг 5 раз в сутки внутрь; или нистатин (таблетки), по 500 000 ед 4 раза в сутки внутрь.

При неэффективности флуконазола выбор препарата проводят на основании видовой идентификации *Candida* spp. и определения его чувствительности. Для лечения используют один из следующих противогрибковых препаратов: позаконазол (суспензия, внутрь после еды), по 400 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней, затем по 400 мг 1 раз в день; или вориконазол (таблетки), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь; или амфотерицин В, 0,3 мг/кг/сут внутривенно; или каспофунгин, по 50 мг 1 раз в сутки внутривенно.

Длительность лечения составляет 7—14 дней. Если симптомы орофарингеального кандидоза регрессировали, то отмену противогрибковых препаратов проводят при любом количестве гранулоцитов без повторного взятия мазка со слизистой оболочки ротоглотки. Длительное применение системных противогрибковых препаратов приводит к появлению флуконазолрезистентных штаммов грибов.

Кандидоз пищевода

Возбудители. Среди возбудителей преобладает *Candida albicans*.

Симптомы инфекции. Клинические проявления кандидозного эзофагита—боль по ходу пищевода при глотании, боль или дискомфорт за грудиной в покое. Преобладает поражение дистального отдела пищевода.

Диагностика. Проводят эзофагоскопию, при которой выявляют гиперемию или фибринозные налеты на слизистой оболочке пищевода. С измененной слизистой оболочки пищевода берут соскоб браш методом (при гранулоцитопении и тромбоцитопении) или биоптат (если тромбоцитов в гемограмме более $30 \times 10^9/\text{л}$). Соскоб помещают в пробирку с питательным бульоном и передают в микробиологическую лабораторию, где проводят микроскопию в день исследования и посев содержимого. При выделении *Candida* spp. проводят идентификацию до вида и определение чувствительности. Биоптат исследуют в нескольких лабораториях — микробиологии (микроскопия и посев), вирусологии (исследование методом ПЦР на вирусы) и гистологии.

Показания к назначению противогрибковых препаратов: наличие симптомов эзофагита и выделение дрожжевых грибов со слизистой оболочки пищевода при эзофагоскопии.

Если невозможно провести эзофагоскопию, то противогрибковые препараты назначают на основании клинических проявлений (эзофагит). Однако не менее чем в 50% случаев эзофагиты бывают иной этиологии (вирусной, бактериальной), и при неэффективности применения

системных противогрибковых препаратов в течение 5—7 дней необходимо выполнить эзофагоскопию с забором материала для исследования.

Лечение

Во всех случаях назначают системные противогрибковые препараты. Препараты, обладающие местным действием, для лечения не используют. По возможности сокращают число используемых антибиотиков или отменяют их.

Препарат выбора — флуконазол, по 400 мг 1 раз в сутки внутрь или внутривенно.

Альтернативные препараты:

вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки;

итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (натощак); позаконазол (суспензия), по 400 мг 2 раза в сутки (после еды); амфотерицин В, по 0,5—0,7 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки; каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки;

микафунгин, по 150 мг внутривенно 1 раз в сутки;

анидулафунгин, в первый день 200 мг, в последующие дни по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

При неэффективности флуконазола выбор препарата проводят на основании видовой идентификации *Candida* spp. и определения чувствительности.

Длительность лечения составляет 14—21 день.

Инвазивный кандидоз

Кандидемия у больных с нейтропенией относится к тяжелым осложнениям, при которых может развиваться острый диссеминированный кандидоз в результате диссеминации кандид, септический шок, полиорганная недостаточность, смерть.

Возбудители. Основным возбудителем кандидемии остается *Candida albicans*, однако частота его выделения снижается и в настоящее время не превышает 30—40%. Возрастает частота выделения *Candida non albicans*, таких как *Candida parapsilosis* (5—30%), *Candida tropicalis* (5—10%), *Candida glabrata* (3—25%), *Candida krusei* (3—10%). Видовой состав возбудителей кандидемии в конкретном стационаре определяется также контингентом больных, тактикой назначения противогрибковых препаратов, эффективностью контроля над внутрибольничными инфекциями.

Симптомы инфекции. Клинические симптомы кандидемии неспецифичны. Преобладает лихорадка, которая сохраняется или повторно возникает на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия. В 10—15% случаев отмечается поражение кожи (отсевы) в виде дискретных, мелких, размерами 0,3—0,6 см, папулезных образований розовато-красноватого цвета или подкожных абсцессов. У некоторых больных могут быть выраженные боли в мышцах,

которые беспокоят их в покое. У больных с выраженной иммуносупрессией, урецией, а также при лечении глюкокортикоидами кандидозный сепсис может протекать с нормальной температурой. Диссеминация кандид происходит гематогенно, возможна инвазия грибами любого органа. Эндофтальмит (9—15%)—одно из ведущих проявлений диссеминированного кандидоза у взрослых. Клинические симптомы эндофтальмита включают снижение остроты зрения вплоть до развития слепоты.

Диагностика. Диагноз инвазивного кандидоза ставят на основании обнаружения грибов в стерильных в норме образцах при микроскопии (прямая микроскопия, цитология или гистология) или в культуре (посев). К стерильным образцам относятся кровь, биоптаты органов и тканей, аспираты. Образцы для микробиологического исследования берут в асептических условиях, чтобы исключить их контаминацию микроорганизмами.

Наиболее частым проявлением инвазивного кандидоза бывает кандидемия. У больных с лихорадкой, резистентной к антибиотикам широкого спектра действия, посев крови проводят неоднократно ежедневно в течение 2—3 дней; в эти дни кровь берут в два флакона с интервалом 1—2 часа. Посев крови проводят в коммерческие флаконы для аэробных бактерий и во флаконы для грибов (Mycoses). При выделении *Candida* spp. из гемокультуры проводят: ежедневные посевы крови до получения двух отрицательных результатов подряд;

офтальмоскопию с расширением зрачка (консультация офтальмолога); УЗИ или КТ органов брюшной полости; повторную офтальмоскопию с расширением зрачка и УЗИ органов брюшной полости при восстановлении числа гранулоцитов ($> 0,5 \times 10^9/\text{л}$).

Такие дополнительные исследования, как офтальмоскопия и УЗИ или КТ органов брюшной полости, крайне важны для выявления диссеминации грибов.

Всех *Candida* spp., выделенных из стерильных в норме образцов на момент диагностики и в процессе лечения инвазивного кандидоза, идентифицируют до вида и определяют их чувствительность к противогрибковым препаратам. На фоне лечения инвазивного кандидоза противогрибковыми препаратами могут изменяться чувствительность (возможно формирование приобретенной резистентности) и вид возбудителя. Серологическими маркерами инвазивного кандидоза являются антиген *Candida* spp. (маннан) и антитела к *Candida* spp. (антиманнан). Чувствительность тестов выше, если определяют оба показателя одновременно и неоднократно. При гепатолиенальном кандидозе в сравнении с кандидемией и другими формами инвазивного кандидоза чувствительность этих серологических маркеров выше. Однако при положительных результатах этих тестов можно лишь предполагать наличие инвазивного кандидоза у больного, а не устанавливать точный диагноз инвазивного микоза, как это бывает при обнаружении антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан). В клинической практике определение антигена (маннан) и антител (антиманнан) может быть существенным подспорьем при назначении современных противогрибковых препаратов больным с фебрильной нейтропенией.

К категории диссеминированного кандидоза относятся те случаи, когда в течение 2 недель после выделения *Candida* spp. из гемокультуры выявляют очаги

в печени и/или селезенке либо экссудат в сетчатке при офтальмоскопии. Различают острый и хронический диссеминированный

кандидоз. При остром диссеминированном кандидозе имеется непосредственная связь обнаруженных признаков с кандидозным сепсисом, а при хроническом диссеминированном кандидозе этой связи нет.

Выделение *Candida* spp. со слизистых оболочек, включая биоптаты слизистых, из образцов мокроты, из жидкости бронхоальвеолярного лаважа, из мочи не относят к инвазивному кандидозу. Также следует отметить, что диагноз кандидозной пневмонии не устанавливают на основании выделения *Candida* spp. из мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа, независимо от их количества в этих образцах. Выделение

Candida spp. из этих образцов свидетельствует лишь о колонизации дрожжевыми грибами слизистой оболочки дыхательных путей.

Основные принципы лечения кандидемии (инвазивного кандидоза):

- 1) назначение эффективного противогрибкового препарата;
- 2) удаление сосудистого катетера у определенной категории больных;
- 3) устранение или уменьшение факторов риска, приведших к развитию кандидемии (инвазивного кандидоза).

Удаление сосудистого катетера проводят:

у больных без гранулоцитопении (гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$); исключение могут составить случаи, когда давность установки сосудистого катетера составляет несколько дней, отсутствуют признаки инфицирования катетера, включая локальные, а симптомы инфекции (температура и др.) возникли до установки катетера;

при выделении *Candida parapsilosis*;

у больных с гранулоцитопенией при подозрении на инфицирование катетера, включая локальные симптомы, или при повторном выделении *Candida* spp. из крови;

при лечении противогрибковыми препаратами, не принадлежащими к эхинокандинам.

Удаление венозного катетера у больных с гранулоцитопенией не считается абсолютным показанием, выполняемым во всех случаях, что связано с преимущественной транслокацией кандид в кровоток из кишечника, а не через катетер, и с тяжестью состояния больных, когда установка нового катетера крайне затруднительна и чревата развитием тяжелых осложнений.

Доказано, что венозный катетер можно не удалять, если лечение кандидемии проводят эхинокандином (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин).

Устранение или уменьшение основных факторов риска, способствующих возникновению кандидемии или острого диссеминированного кандидоза, включает следующие мероприятия.

Сокращение числа используемых антибиотиков.

Изменение тактики цитостатической терапии у взрослых больных: введение цитостатических препаратов временно прекращают при импульсной химиотерапии (7 + 3, RACOP, НАМ, блоковая терапия) **только** при развитии септического шока;

введение цитостатических препаратов приостанавливают во всех случаях терапии острого лимфобластного лейкоза; при возникновении кандидемии в межкурсовой период увеличивают интервалы между курсами ПХТ или проводят курсы без ГКС.

Лечение кандидемии (инвазивного кандидоза)

Показания к назначению противогрибковых препаратов: выделение *Candida* spp. из крови или других, в норме стерильных, жидкостей и тканей (биоптатов, аспиратов). При наличии симптомов инфекции во внимание принимают хотя бы однократное выделение *Candida* spp. из гемокультуры.

На первом этапе лечения кандидемии (инвазивного кандидоза) выбор противогрибкового препарата определяется клиническим состоянием больного и фактом проведения противогрибковой профилактики. Стартовая терапия проводится препаратом с широким спектром противогрибковой активности, в дальнейшем возможна замена на другой препарат согласно видовой принадлежности и чувствительности выделенных *Candida* spp. Ранняя адекватная медикаментозная терапия кандидемии (инвазивного кандидоза) приводит к снижению частоты летальных исходов.

Эхинокандины в отличие от азолов оказывают фунгицидное действие на кандид и относятся к препаратам выбора в лечении кандидемии (инвазивного кандидоза), особенно при стартовой терапии. Замену эхинокандинов на флуконазол проводят при выделении флуконазолчувствительных *Candida* spp. и стабильном состоянии пациента.

Препараты выбора при лечении кандидемии (инвазивного кандидоза)

Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Микафунгин, по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Анидулафунгин, в первый день 200 мг, в последующие дни по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Абсолютными показаниями для стартовой терапии эхинокандинами являются тяжелое состояние больного или развитие кандидемии (инвазивного кандидоза) на фоне профилактики азоловыми препаратами (флуконазол).

Альтернативные препараты

Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.

Амфотерицин В, по 0,7—1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Амфотерицин В назначают только при отсутствии других противогрибковых препаратов в клинике ввиду его высокой токсичности и низкой эффективности.

Назначение флуконазола допустимо только при нетяжелом состоянии и при отсутствии у больного применения противогрибковых препаратов из группы азолов для профилактики. Флуконазол назначают внутривенно, в первый день 800 мг 1 раз в сутки, в последующие дни по 400 мг 1 раз в сутки.

Больным с кандидемией и инвазивным аспергиллезом предпочтительно назначение вориконазола (вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2

раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг 2 раза в сутки внутрь).

Сочетания противогрибковых препаратов в качестве первой линии терапии кандидемии (инвазивного кандидоза) не используют. Антимикотики, назначаемые после идентификации и определения чувствительности возбудителя кандидемии (инвазивного кандидоза).

Выделение *Candida glabrata*

Препараты выбора:

каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки;

микафунгин, по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки;

анидулафунгин, в первый день 200 мг, в последующие дни по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Альтернативный препарат:

липидный комплекс амфотерицина В, 3—5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Выделение *Candida parapsilosis*

Препараты выбора:

флуконазол, в первый день 800 мг внутривенно 1 раз в сутки, в последующие дни по 400 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки; вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.

Выделение *Candida krusei*

Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.

Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Микафунгин, по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Анидулафунгин, в первый день 200 мг, в последующие дни по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Липидный комплекс амфотерицина В, 3-5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Итраконазол в капсулах и в суспензии, как и позаконазол в суспензии, не назначают в качестве стартовой терапии кандидемии или острого диссеминированного кандидоза.

Длительность лечения. Системный противогрибковый препарат отменяют при наличии всех нижеуказанных критериев:

регрессия клинических проявлений инфекции;

гранулоцитов в гемограмме более $0,5 \times 10^9/\text{л}$;

прошло две недели от последней положительной гемокультуры; ликвидация очагов диссеминации кандидоза (если был диагностирован диссеминированный кандидоз).

Одним из ведущих факторов, оказывающих влияние на излечение, является восстановление гранулоцитов на фоне противогрибковой терапии.

Персистирующая кандидемия:

наличие симптомов сепсиса;

повторное выделение *Candida spp.* при посевах крови.

При персистирующей кандидемии крайне важно исследовать чувствительность грибов к противогрибковым препаратам, поскольку может сформироваться вторичная резистентность.

При персистирующей кандидемии проводят замену препарата согласно результатам определения чувствительности или переходят на сочетанную терапию.

Хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз
Симптомы. Ведущий симптом—лихорадка на фоне лечения антибиотиками, которая возникает в период гранулоцитопении и сохраняется при повышении уровня лейкоцитов (гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$); у части больных может быть боль в животе, в биохимических анализах крови возможно повышение активности щелочной фосфатазы и печеночных аминотрансфераз.

Диагностика. Проводят УЗИ, КТ или МРТ (наиболее высокая чувствительность) печени и селезенки. При гепатолиенальном кандидозе обнаруживаются множественные очаги деструкции размерами до 2 см. Наиболее часто вовлекаются печень и селезенка, реже почки. По возможности осуществляют биопсию этих образований с исследованием в лабораториях микробиологии (прямая микроскопия, посев) и гистологии. Отрицательные результаты биопсии не исключают диагноз гепатолиенального кандидоза.

Контрольные исследования (УЗИ, КТ или МРТ) при лечении гепатолиенального кандидоза противогрибковыми препаратами проводят не ранее чем через 3—4 недели и обязательно вне нейтропении. Обращают внимание на размеры очагов и их плотность. Исследование в период нейтропении может дать ложноположительные результаты о сокращении размеров очагов.

Показания к назначению противогрибковых препаратов: лихорадка на фоне лечения антибиотиками, которая сохраняется при повышении количества лейкоцитов (гранулоцитов в гемограмме более $0,5 \times 10^9/\text{л}$), и выявление множественных очагов в печени и/или селезенке по данным УЗИ, КТ или МРТ.

Лечение

Показание: нетяжелое состояние больного и отсутствие профилактического применения препаратов азолового ряда. Флуконазол, 400 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки.

Показания: тяжелое состояние больного, развитие хронического диссеминированного кандидоза на фоне профилактики препаратами азолового ряда (флуконазол), отсутствие клинического эффекта при лечении флуконазолом.

Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Микафунгин, по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Анидулафунгин, в первый день 200 мг, в последующие дни по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Амфотерицин В, по 0,7–1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

После ликвидации лихорадки (через 1-2 недели) проводят замену этих препаратов на флуконазол (400 мг внутрь или внутривенно 1 раз в сутки) ввиду необходимости длительного лечения данной патологии.

Длительность лечения составляет от 3 до 6 месяцев. При ранней отмене противогрибкового препарата наблюдается высокая частота рецидивов инфекции. Критериями отмены противогрибкового препарата являются кальцификация или регрессия очагов.

ских операций (шунтирование и др.). Проявления кандидоза ЦНС—менингит (ведущее проявление), возможны множественные абсцессы в веществе головного мозга, большого размера солитарный абсцесс, эпидуральные абсцессы.

При абсцедировании появляется очаговая симптоматика поражения ЦНС.

Диагностика. Обнаружение *Candida spp.* при микроскопии либо в культуре спинномозговой (СМЖ) жидкости или биоптатов головного мозга. При кандидозном менингите, как и при бактериальном, в СМЖ определяется нейтрофильный плеоцитоз. Специфические радиологические признаки абсцессов кандидозной этиологии отсутствуют.

Лечение

Стартовая терапия (первые недели)

Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.

Липидный комплекс амфотерицина В, 3—5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки, (в течение нескольких первых недель) флуцитозин, 25 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки.

При стабилизации состояния после лечения липидной формой амфотерицина В:

Флуконазол, 400—800 мг внутривенно 1 раз в сутки при выделении флуконазолчувствительных *Candida spp.*

Вориконазол, по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.

Вориконазол и флуконазол хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер. Итраконазол, позаконазол, амфотерицин В и его липидные формы плохо проходят через гематоэнцефалический барьер.

При лечении липидными формами амфотерицина В в веществе головного мозга создаются высокие концентрации, причем у липосомального амфотерицина В они выше, чем у липидного комплекса или обычного амфотерицина В. Комбинация амфотерицина В с флуцитозином обладает синергидным действием. Лечение кандидоза ЦНС не проводят эхинокандинами.

Длительность лечения. Лечение занимает продолжительный период до ликвидации всех клинических и радиологических симптомов инфекции, нормализации состава СМЖ. Нейрохирургическим больным удаляют инфицированные шунты.

Кандидозный эндофтальмит

Кандидозный эндофтальмит — это воспаление внутренних оболочек глаза с формированием абсцесса (абсцессов) в стекловидном теле. Возникает при диссеминации кандид из крови.

Симптомы. Основной симптом—снижение остроты зрения вплоть до развития слепоты.

Диагностика. Во всех случаях необходима консультация офтальмолога. При офтальмоскопии на сетчатке определяются множественные белесоватые очаги.

Лечение

При обширном поражении: амфотерицин В, 0,7—1 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки, в сочетании с флуцитозином, 25 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки.

При нетяжелых проявлениях: флуконазол, 400—800 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки.

Отсутствие эффекта от лечения либо непереносимость амфотерицина В в сочетании с флуцитозином или флуконазола:

Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3—4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.

Липидный комплекс амфотерицина В, 3—5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

В тяжелых ситуациях проводится частичная витрэктомия. В стекловидном теле создается высокая концентрация вориконазола, низкая концентрация эхинокандинов (каспофунгина, микафунгина, анидулафунгина).

Длительность лечения составляет 4—6 недель. Критерии отмены противогрибковых препаратов — ликвидация клинических симптомов инфекции и регрессия или стабилизация размеров очагов, выявляемых при офтальмоскопии.

Кандидозный эндокардит, перикардит, миокардит, тромбоз У иммунокомпрометированных больных эти осложнения возникают при гематогенной диссеминации *Candida* spp.

Симптомы — как при бактериальном поражении.

Диагностика. Обнаружение *Candida* spp. в материале из пораженных клапанов сердца, эндокарда и др. или наличие непосредственной связи между выделением *Candida* spp. из гемокультуры и появлением симптомов диссеминации инфекционного процесса.

Лечение

Препарат выбора

Каспофунгин, в первый день 70 или 150 мг, в последующие дни по 50 или 150 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Альтернативный препарат

Липидный комплекс амфотерицина В, 3—5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

При стабилизации симптомов инфекции (улучшении) и при выделении флуконазолчувствительных *Candida* spp.

Флуконазол, 400—800 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки.

Оперативное лечение: удаление инфицированных клапанов сердца, перикардэктомия при перикардите.

Длительность лечения кандидозного эндокардита после хирургического вмешательства составляет не менее 6 недель; при наличии абсцессов и других осложнений лечение занимает более продолжительный период.

Если операцию на клапанах не проводят, то назначают пожизненно флуконазол в дозе 400—800 мг в сутки внутрь или внутривенно 1 раз в сутки.

Лечение кандидозного перикардита и миокардита продолжается несколько месяцев.

Кандидоз мочевыводящих путей

Клинические проявления — цистит, пиелонефрит, острый диссеминированный кандидоз.

Симптомы. При кандидозном цистите—частые болезненные мочеиспускания; при пиелонефрите — боль в поясничной области, боль при мочеиспускании, температура; при гематогенной диссеминации кандид может быть только лихорадка.

Диагностика. Диагноз ставят на основании выделения *Candida* spp. Из мочи. Необходимо провести идентификацию возбудителя до вида и определить его чувствительность.

Показания к назначению противогрибковых препаратов: наличие признаков инфекции и неоднократное (не менее двух раз) выделение *Candida* spp. из мочи; бессимптомная кандидурия у больных с нейтропенией.

Бессимптомная кандидурия у больных **без нейтропении** свидетельствует о колонизации слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих путей кандидами, лечение противогрибковыми препаратами не проводят. У этих больных устранение факторов риска, например отмена антибиотиков или глюкокортикоидов либо удаление катетера из мочевого пузыря, приводит к прекращению выделения кандид из мочи.

Лечение

Кандидозный цистит

Выделение флуконазолчувствительных *Candida* spp.

Флуконазол, 200 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки.

Выделение флуконазолрезистентных *Candida* spp.

Амфотерицин В, 0,3—0,6 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Флуцитозин, по 25 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки.

Орошение мочевого пузыря амфотерицином В допустимо лишь при выделении флуконазолрезистентных *Candida* spp., например *Candida glabrata*. Необходимо отметить, что при таком методе лечения наблюдается высокая частота рецидивов.

Кандидозный пиелонефрит

Выделение флуконазолчувствительных *Candida* spp.

Флуконазол, 400 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки.

Выделение флуконазолрезистентных *Candida* spp.

Амфотерицин В, 0,5—0,7 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки,—монотерапия или в сочетании с флуцитозином, по 25 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки.

Липидные формы амфотерицина В не применяют для лечения кандидозного пиелонефрита по причине низкой концентрации препарата в паренхиме почек. По той же причине не назначают эхинокандиды и вориконазол.

Длительность лечения кандидозного цистита флуконазолом составляет 2 недели. Если цистит обусловлен флуконазолрезистентными *Candida* spp., то лечение амфотерицином В или флуцитозином проводят в течение 7—10 дней.

Продолжительность лечения кандидозного пиелонефрита составляет 2 недели.

Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов

Данный подход подразумевает назначение системных противогрибковых препаратов при первых симптомах инвазивного микоза (как правило, это только высокая температура) у отдельной группы больных гемобластозами с предполагаемой длительной нейтропенией, к которой относят больных острым лейкозом, миелодиспластическим синдромом, реципиентов аллогенных СКК.

Показания к эмпирическому назначению системных противогрибковых препаратов: при нейтропении—на 4—7_й день персистирующей лихорадки или при повторном подъеме температуры на фоне адекватной терапии антибиотиками широкого спектра действия при условии отсутствия других клинических симптомов, а также радиологических и лабораторных данных за иную инфекцию или другой инвазивный микоз.

Лечение

Препарат выбора

Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Абсолютные показания для назначения каспофунгина: высокий риск возникновения сочетанной токсичности (больные после трансплантации аллогенных СКК), тяжелое соматическое состояние (нарушения ритма сердца, дыхательная недостаточность), тяжелые токсические реакции на введение амфотерицина В.

Альтернативные препараты

Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом на пероральный прием по 200 мг 2 раза в сутки.

Амфотерицин В, 0,8—1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Амфотерицин В назначают при стабильной гемодинамике, нормальной функции почек, нормальном уровне калия в крови, отсутствии одновременного применения нефротоксичных препаратов, отсутствии острой почечной недостаточности в анамнезе. При наличии вышеуказанных признаков применение амфотерицина В не рекомендуется.

Липидный комплекс амфотерицина В, 5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Коллоидно_дисперсная форма амфотерицина В, 4 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Липидные формы амфотерицина В назначают при почечной недостаточности (превышение допустимого уровня креатинина в сыворотке на 10—15%, подтвержденное двумя исследованиями) и тяжелых токсических реакциях при инфузии амфотерицина В.

Длительность лечения составляет 10—14 дней.

Превентивная терапия инвазивного микоза

Этот подход к лечению инвазивных микозов при гемобластозах стали реализовывать после существенного прорыва в диагностике инвазивного аспергиллеза—создания теста на антиген *Aspergillus* spp. (галактоманнан) и совершенствования радиологических исследований (появление компьютерной томографии высокого разрешения, мультиспиральной компьютерной томографии).

Данный подход представляет собой раннюю терапию инвазивного микоза — назначение противогрибковых препаратов при начальных признаках инвазивного микоза после определения галактоманнана или проведения компьютерной томографии легких.

Следует отметить, что полного согласия в отношении показаний к превентивной терапии противогрибковыми препаратами нет, однако лечение начинают после получения результатов лабораторных и/или радиологических исследований, свидетельствующих о наличии возможной инфекции. Температура при этой тактике не является обязательным симптомом, поскольку инвазивный аспергиллез может протекать без лихорадки.

Показаниями к превентивной терапии противогрибковыми препаратами являются двукратный положительный результат определения антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) в крови в отсутствие пневмонии и, наоборот, пневмония с радиологическими признаками, не строго характерными для инвазивного аспергиллеза, которая сохраняется или прогрессирует на фоне применения антибиотиков у больных с факторами риска инвазивного аспергиллеза. Превентивную терапию противогрибковыми препаратами проводят больным, входящим в группу высокого риска возникновения инвазивного аспергиллеза (острый лейкоз, миелодиспластический синдром, реципиенты аллогенных СКК).

Лечение

Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом на пероральный прием по 200 мг 2 раза в сутки.

Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Инвазивный аспергиллез

Инвазивный аспергиллез является ведущей грибковой инфекцией в современной гематологии. В общей структуре инвазивных микозов у больных гемобластозами доля инвазивного аспергиллеза достигает 80%. Первичный очаг локализуется в легких (90—95%) и в придаточных пазухах носа (5—10%). Инвазивный аспергиллез преобладает у реципиентов аллогенных СКК, особенно

неродственных, у больных острым лейкозом, чаще при миелоидном варианте, и миелодиспластическом синдроме.

Возбудители—в основном *Aspergillus fumigatus* и *Aspergillus flavus*, реже *Aspergillus niger* и другие виды.

Факторы риска. Основными факторами, индуцирующими развитие инвазивного аспергиллеза, являются гранулоцитопения (нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) длительностью 10 и более дней на момент диагностики или в течение 60 дней до развития инвазивного аспергиллеза; трансплантация аллогенных СКК, лечение глюкокортикоидами и другими препаратами, приводящими к подавлению функции Т-лимфоцитов (циклоспорин, блокаторы ФНО α , алемтузумаб). Высокое содержание *Aspergillus* spp. в воздухе стационара при ремонтно-строительных работах приводит к учащению случаев инвазивного аспергиллеза.

Инвазивный аспергиллез легких

Симптомы. Начальные признаки скудные, в большинстве случаев бывает только лихорадка. В то же время температура не относится к специфическим симптомам инвазивного аспергиллеза: инфекция может развиваться при нормальной или субфебрильной температуре, особенно у реципиентов аллогенных СКК. Другими симптомами являются кашель, сухой или с мокротой, кровохарканье, боль в грудной клетке, одышка. При прогрессировании инфекции могут возникнуть легочное кровотечение, дыхательная недостаточность, спонтанный пневмоторакс. У 30—40% больных происходит диссеминация инвазивного аспергиллеза, чаще в головной мозг или печень.

Диагностика инвазивного аспергиллеза легких

Критерии диагностики инвазивного аспергиллеза легких:

изменения в легких, характерные для инвазивного аспергиллеза, выявленные при КТ или рентгенографии грудной клетки;

выделение культуры *Aspergillus* spp. из мокроты, жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) или биоптата легкого либо обнаружение истинного септированного мицелия из биоптата (аспирата) при гистологическом или цитологическом исследовании;

выявление антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) в сыворотке (индекс оптической плотности от 0,5 до 0,7 при исследовании двух образцов сыворотки или 0,7 и более при исследовании одного образца);

выявление антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (индекс оптической плотности 1,0 и более).

Радиологические особенности инвазивного аспергиллеза легких

Ранняя диагностика инвазивного аспергиллеза легких возможна только по данным современной компьютерной томографии—КТ высокого разрешения или мультиспиральной КТ. Рентгенография из диагностики инвазивного аспергиллеза должна быть исключена по причине позднего выявления поражений в легких. Радиологические проявления инвазивного аспергиллеза легких не являются строго специфичными. Характерны очаги с ровными контурами или инфильтраты треугольной формы, обращенные основанием к плевре, преобладает

субплевральное расположение. На раннем этапе инфекции определяется симптом «ореола» (область разрежения, которая представляет собой геморрагический инфильтрат, окружающий некротизированную ткань легкого), в более отдаленные сроки — симптом «серпа» (формирование воздушной полости в виде полумесяца) или образование полости.

Диагноз инвазивного аспергиллеза устанавливают на основании наличия факторов риска, радиологических изменений, характерных для инвазивного аспергиллеза, в сочетании с микологическим подтверждением (положительный результат определения галактманнана в крови или жидкости БАЛ, либо выделение культуры *Aspergillus* spp. из биоптата или жидкости БАЛ, либо обнаружение истинного септированного мицелия при микроскопии биоптата или жидкости БАЛ).

Мониторинговые исследования

В процессе лечения противогрибковыми препаратами проводят мониторинг: определение антигена *Aspergillus* spp. (галактманнан) в крови 1-2 раза в неделю;

КТ легких каждые 2 недели, при клинической неэффективности лечения — чаще.

Стойко положительные результаты определения галактманнана (индекс оптической плотности $> 0,5$) при терапии инвазивного аспергиллеза относятся к неблагоприятным факторам прогноза (достоверно выше летальность).

При повышении числа нейтрофилов (более $0,5 \times 10^9/\text{л}$) объем поражения в легких может увеличиваться, в то время как отмечается улучшение клинического состояния больного. В этих случаях модификацию противогрибковой терапии не проводят.

Радиологические проявления, относящиеся к характерным для инвазивного аспергиллеза, могут быть при инфекции, вызванной другими микроорганизмами, или при иных патологических состояниях. Это следует учитывать, особенно когда диагноз инвазивного аспергиллеза установлен только по данным радиологического исследования без микологического подтверждения. В таких случаях при клинической и радиологической неэффективности противогрибковой терапии активно проводят инвазивные диагностические исследования легких (БАЛ, биопсия).

Лечение инвазивного аспергиллеза

Основные принципы эффективной терапии инвазивного аспергиллеза:

своевременная диагностика;

незамедлительное назначение противогрибковых средств при подозрении на инвазивный аспергиллез;

назначение эффективных препаратов на первом этапе лечения.

Не следует стремиться доказывать этиологию всех случаев инвазивного аспергиллеза, проводя биопсию легкого или ожидая результаты

культуральных исследований; необходимо назначать эффективные противогрибковые препараты в адекватных дозах при подозрении на аспергиллез. Такая тактика обусловлена стремительным ростом мицелиальных грибов,

особенно у больных с нейтропенией, когда в течение 24 часов *Aspergillus* spp. в паренхиме легкого разрастаются на 1—2 см.

Препарат выбора

Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом

в дальнейшем на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки (прием натощак или через 1 час после еды).

Вориконазол не назначают больным печеночными порфириями. Этой категории больных лечение проводят каспофунгином.

Альтернативные препараты

Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Липидный комплекс амфотерицина В, 5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Амфотерицин В, 1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Лечение амфотерицином В проводят только в тех случаях, когда в стационаре нет других препаратов, рекомендованных для лечения инвазивного аспергиллеза. Не назначают амфотерицин В больным с почечной недостаточностью, а также при одновременном лечении другими нефротоксичными препаратами.

Не начинают лечение инвазивного аспергиллеза итраконазолом по причине низкой биодоступности препарата, а также позаконазолом в суспензии.

Лечение инвазивного аспергиллеза не проводят микафунгином ввиду отсутствия доказательств эффективности данного препарата при этой патологии.

Использовать сочетание противогрибковых препаратов в качестве терапии первой линии не рекомендуется.

Тактика цитостатической терапии при инвазивном аспергиллезе у взрослых пациентов

Введение цитостатических препаратов приостанавливают во всех случаях терапии острого лимфобластного лейкоза.

Удлиняют интервалы между курсами ПХТ при ремиссии.

Следующий курс ПХТ больным в ремиссии проводят с меньшим миелосупрессивным эффектом.

Курс ПХТ больным в ремиссии проводят при сокращении очага на 50% от исходной величины.

При РТПХ сокращают дозу глюкокортикоидов или назначают иммуносупрессивные препараты другого ряда.

Хирургическое лечение инвазивного аспергиллеза легких - удаление инфильтратов: расположенных около крупных сосудов или перикарда;

при активном кровохарканье из отдельного очага;

приведших к инвазии в плевральную полость или ребра.

Длительность терапии составляет не менее 6—12 недель.

Критерий отмены противогрибкового препарата — регрессия очагов в легких.

Нормальные значения галактоманна в сыворотке крови или в жидкости БАЛ не являются основанием для прекращения противогрибковой терапии.

У больных, излеченных от инвазивного аспергиллеза, в легких могут определяться остаточные изменения в виде паренхиматозных тяжей или небольших полостей. Этим больным вновь назначают противогрибковые препараты в период очередной иммуносупрессии.

Применения итраконазола у больных гемобластозами следует избегать по причине его низкой эффективности.

Инвазивный аспергиллезный риносинусит

Симптомы: затруднение носового дыхания, выраженная локальная боль в области пораженной околоносовой пазухи, периорбитальный отек на стороне поражения, асимметрия лица. На слизистой оболочке нижней стенки и/или перегородки носового хода имеются некроз или изъязвления. При прогрессировании инвазивного аспергиллеза возникает деструкция мягкого и твердого неба, деструкция костей лицевой части черепа.

Диагностика аспергиллезного риносинусита:

радиологические признаки инфекции в придаточных пазухах носа;
выделение культуры *Aspergillus* spp. из биоптата некротизированной слизистой оболочки носа или аспирата придаточных пазух носа либо обнаружение мицелия грибов при гистологическом или цитологическом исследовании биоптата (аспирата).

Лечение аспергиллезного риносинусита: используют те же препараты, что при инвазивном аспергиллезе легких.

Резистентный инвазивный аспергиллез

Критерии диагностики: сохранение клинических признаков инфекции и отрицательная динамика в легких по данным КТ не ранее чем через 7 дней от начала лечения.

Лечение

Назначают сочетание противогрибковых препаратов, добавляя к вориконазолу каспофунгин, или назначают противогрибковый препарат другой группы, отменяя препарат первой линии.

Варианты терапии

Сочетание вориконазола и каспофунгина (в стандартных дозах внутривенно).

Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Липидный комплекс амфотерицина В, 5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Позаконазол, по 400 мг внутрь 2 раза в сутки, если не использовались азолы на первом этапе лечения инвазивного аспергиллеза.

Инвазивный аспергиллез ЦНС

Поражение аспергиллами ЦНС происходит в результате диссеминации — гематогенной или из соседнего органа (инвазия грибов из околоносовых пазух).

Критерии диагностики:

неврологические симптомы (судороги, гемипарез, нарушения сознания и др.);
выявление очагов в головном мозге при КТ или МРТ;

наличие первичного очага инвазии аспергиллами в легких или околоносовых пазухах.

В части случаев возможен положительный результат определения антигена *Aspergillus spp.* (галактотрипана) в спинномозговой жидкости.

Лечение инвазивного аспергиллеза ЦНС

Лечение включает назначение противогрибкового препарата и, по возможности, хирургическое удаление очага в головном мозге.

Препарат выбора

Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом в дальнейшем на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки (прием натощак или через 1 час после еды).

При непереносимости или неэффективности вориконазола назначают:

Липидный комплекс амфотерицина В, 5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Позаконазол, по 400 мг внутрь 2 раза в сутки.

Противогрибковые препараты, включая амфотерицин В, интратекально или в очаг поражения не вводят.

Хирургическое лечение заключается в резекции очага в головном мозге, которую проводят при условии, что не будет усугубления неврологических нарушений.

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

- перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения):

Антибактериальные средства:

- азитромицин, таблетка/капсула, 500 мг;
- амоксициллин/клавулановая кислота, таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 1000мг;
- моксифлоксацин, таблетка, 400 мг;
- офлоксацин, таблетка, 400 мг;
- ципрофлоксацин таблетка, 500 мг;
- метронидазол, таблетка, 250 мг, гель стоматологический 20г;
- эритромицин, таблетка 250мг.

- перечень дополнительных лекарственных средств с указанием формы выпуска (менее 100% вероятности применения):

Противогрибковые лекарственные средства:

- анидулафунгин, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций, 100 мг/флакон;
- вориконазол, таблетка, 50 мг;
- итраконазол, раствор для приема внутрь 10мг/мл 150,0;
- каспофунгин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг;
- клотримазол, раствор для наружного применения 1% 15мл;
- микафунгин, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 50 мг, 100 мг;
- флуконазол, капсула/таблетка 150 мг.

Противовирусные лекарственные средства:

- ацикловир, таблетка, 400 мг, гель в тубе 100000ЕД 50г;
- валацикловир, таблетка, 500мг;
- валганцикловир, таблетка, 450мг;
- фамцикловир, таблетки, 500мг.

Лекарственные средства, применяемые при пневмоцистозе:

- сульфаметоксазол/триметоприм, таблетка 480 мг.

Растворы, применяемые для коррекции нарушений водного, электролитного и кислотно-основного баланса:

- вода для инъекций, раствор для инъекций 5мл;
- декстроза, раствор для инфузий 5% 250мл;
- натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9% 500мл.

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

- перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения) [1, 4-7]:

Антибактериальные средства:

- азитромицин, таблетка/капсула, 500 мг, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенных инфузий, 500 мг;
- амикацин, порошок для инъекций, 500 мг/2 мл или порошок для приготовления раствора для инъекций, 0,5 г;
- амоксициллин/клавулановая кислота, таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 1000мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг+500 мг;
- ванкомицин, порошок/лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 1000 мг;
- гентамицин, раствор для инъекций 80мг/2мл 2мл;
- имипинем, циластатин порошок для приготовления раствора для инфузий, 500 мг/500 мг;
- колистиметат натрия*, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 1 млн ЕД/флакон;
- метронидазол таблетка, 250 мг, раствор для инфузий 0,5% 100мл, гель стоматологический 20г;
- левофлоксацин, раствор для инфузий 500 мг/100 мл, таблетка 500 мг;
- линезолид, раствор для инфузий 2 мг/мл;
- меропенем, лиофилизат/порошок для приготовления раствора для инъекций 1,0 г;
- моксифлоксацин, таблетка 400 мг, раствор для инфузий 400 мг/250 мл
- офлоксацин, таблетка 400 мг, раствор для инфузий 200 мг/100 мл;

- пиперациллин, тазобактам порошок для приготовления раствора для инъекций 4,5г;
- тигециклин*, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций 50 мг/флакон;
- тикарциллин/клавулановая кислота, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 3000мг/200мг;
- цефепим, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг, 1000 мг;
- цефоперазон, сульбактам порошок для приготовления раствора для инъекций 2 г;
- ципрофлоксацин, раствор для инфузий 200 мг/100 мл, 100 мл, таблетка 500 мг;
- эритромицин, таблетка 250мг;
- эртапенем лиофилизат, для приготовления раствора для внутривенных и внутримышечных инъекций 1 г.

Противогрибковые лекарственные средства:

- амфотерицин В*, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекции, 50 мг/флакон;
- анидулофунгин, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций, 100 мг/флакон;
- вориконазол, порошок для приготовления раствора для инфузий 200 мг/флакон;
- вориконазол, таблетка, 50 мг;
- итраконазол, раствор для приема внутрь 10мг/мл 150,0;
- каспофунгин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг;
- клотримазол, крем для наружного применения 1% 30г, раствор для наружного применения 1% 15мл;
- микафунгин, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 50 мг, 100 мг;
- флуконазол, капсула/таблетка 150 мг, раствор для инфузий 200 мг/100 мл, 100 мл.

Противовирусные лекарственные средства:

- ацикловир, крем для наружного применения, 5% - 5,0, таблетка - 400 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий, 250 мг;
- валацикловир, таблетка, 500мг;
- валганцикловир, таблетка, 450мг;
- ганцикловир*, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500мг;
- фамцикловир, таблетки, 500мг №14.

Лекарственные средства, применяемые при пневмоцистозе:

- сульфаметоксазол/триметоприм, концентрат для приготовления раствора для инфузий (80мг+16мг)/мл, 5 мл, таблетка 480 мг.

Дополнительные иммуносупрессивные лекарственные средства:

- дексаметазон, раствор для инъекций 4 мг/мл 1 мл;
- метилпреднизолон, таблетка 16 мг, раствор для инъекций 250 мг;
- преднизолон, раствор для инъекций 30 мг/мл 1мл, таблетка 5 мг;

Растворы, применяемые для коррекции нарушений водного, электролитного и кислотно-основного баланса, парентерального питания:

- альбумин, раствор для инфузий 10 %, 100мл;
- альбумин,раствор для инфузий 20 % 100 мл;
- вода для инъекций, раствор для инъекций 5мл;
- декстроза, раствор для инфузий 5% - 250мл, 5% - 500мл; 40% - 10 мл, 40% - 20 мл;
- калия хлорид, раствор для внутривенного введения 40мг/мл, 10мл;
- кальция глюконат, раствор для инъекций 10%, 5 мл;
- кальция хлорид, раствор для инъекций 10% 5мл;
- магния сульфат, раствор для инъекций 25% 5 мл;
- маннитол, раствор для инъекций 15%-200,0;
- натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9% 500мл;
- натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9% 250мл;
- натрия хлорид, калия хлорид, натрий уксуснокислый раствор для инфузий во флаконе 200мл, 400мл;
- натрия хлорид, калия хлорид, натрия ацетат раствор для инфузий 200мл, 400мл;
- натрия хлорид, калия хлорид, натрия гидрокарбонат раствор для инфузий 400мл;
- L-аланин, L-аргинин, глицин, L-гистидин, L-изолейцин, L-лейцин, L-лизина гидрохлорид, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-треонин, L-триптофан, L-тирозин, L-валин, натрия ацетат тригидрат, натрия глицерофосфата пентигидрат, калия хлорид, магния хлорид гексагидрат, глюкоза, кальция хлорид дигидрат, оливкового и бобов соевых масел смесь эмульсия д/инф.: контейнеры трехкамерные 2 л
- гидроксиэтилкрахмал (пентакрахмал), раствор для инфузий 6 % 500 мл;
- комплекс аминокислот, эмульсия для инфузий, содержащая смесь оливкового и соевого масел в соотношении 80:20, раствор аминокислот с электролитами, раствор декстрозы, с общей калорийностью 1800 ккал 1 500 мл трехсекционный контейнер;
- нутрикомп* 500 мл в контейнерах.

Лекарственные средства, применяемые для проведения интенсивной тепрапии (кардиотонические средства для лечения септического шока, миорелаксанты, вазопрессоры и средства для наркоза):

- аминофиллин, раствор для инъекций 2,4%, 5 мл;
- амиодарон, раствор для инъекций, 150 мг/3 мл;
- атенолол, таблетка 25мг;
- атракурий безилат, раствор для инъекций, 25мг/2,5мл;

- атропин, раствор для инъекций, 1 мг/ мл;
- диазепам, раствор для внутримышечного и внутривенного применения 5мг/мл 2мл;
- добутамин*, раствор для инъекций 250 мг/50,0 мл;
- допамин, раствор/концентрат для приготовления раствора для инъекций 4%, 5 мл;
- инсулин простой;
- кетамин, раствор для инъекций 500 мг/10 мл;
- морфин, раствор для инъекций 1% 1мл;
- норэпинефрин*, раствор для инъекций 20мг/мл 4,0;
- пипекурония бромид, порошок лиофилизированный для инъекций 4 мг;
- пропофол, эмульсия для внутривенного введения 10 мг/мл 20 мл, 10 мг/мл 50 мл;
- рокурония бромид, раствор для внутривенного введения 10мг/мл, 5 мл;
- тиопентал натрий, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500мг;
- фенилэфрин, раствор для инъекций 1% 1мл;
- фенобарбитал, таблетка 100мг;
- человеческий нормальный иммуноглобулин, раствор для инфузий;
- эпинефрин, раствор для инъекций 0,18 % 1 мл.

Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови:

- аминокaproновая кислота, раствор 5%-100 мл;
- антиингибиторный коагулянтный комплекс, лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора, 500 ME;
- гепарин, раствор для инъекций 5000 ME/мл, 5 мл, гель в тубе 100000ЕД 50г;
- губка гемостатическая, размер 7*5*1, 8*3;
- надропарин, раствор для инъекций в предварительно наполненных шприцах, 2850 ME анти-Ха/0,3 мл, 5700 ME анти-Ха/0,6 мл;
- эноксапарин, раствор для инъекций в шприцах 4000 анти-Ха ME/0,4 мл, 8000 анти-Ха ME/0,8 мл.

Другие лекарственные средства:

- бупивакаин, раствор для инъекций 5 мг/мл, 4 мл;
- лидокаин, раствор для инъекций, 2% по 2 мл;
- прокаин, раствор для инъекций 0,5% по 10 мл;
- иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM] раствор для внутривенного введения 50 мг/мл- 50 мл;
- омепразол, капсула 20 мг, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 40 мг;
- фамотидин, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 20 мг;
- амброксол, раствор для инъекций, 15 мг/2 мл, раствор для приема внутрь и ингаляций, 15мг/2мл, 100мл;
- амлодипин, таблетка/капсула 5 мг;

- ацетилцистеин, порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 3 г;
- дексаметазон, капли глазные 0,1% 8 мл;
- дифенгидрамин, раствор для инъекций 1% 1 мл;
- дротаверин, раствор для инъекций 2%, 2 мл;
- каптоприл, таблетка 50мг;
- кетопрофен, раствор для инъекций 100 мг/2мл;
- лактулоза, сироп 667г/л по 500 мл;
- левомецетин, сульфадиметоксин, метилурацил, тримекаин мазь для наружного применения 40г;
- лизиноприл, таблетка 5мг;
- метилурацил, мазь для местного применения в тубе 10% 25г;
- нафазолин, капли в нос 0,1% 10мл;
- ницерголин, лиофилизат для приготовления раствора инъекций 4 мг;
- повидон– йод, раствор для наружного применения 1 л;
- сальбутамол, раствор для небулайзера 5мг/мл-20мл;
- смектитдиоктаэдрический, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 3,0 г;
- спиронолактон, капсула 100 мг;
- тобрамицин, капли глазные 0,3% 5мл;
- торасемид, таблетка 10мг;
- трамадол, раствор для инъекций 100 мг/2мл, капсулы 50мг, 100 мг;
- фентанил, система терапевтическая трансдермальная 75 мкг/ч (для лечения хронических болей у онкологических больных);
- фолиевая кислота, таблетка, 5 мг;
- фуросемид, раствор для инъекций 1% 2 мл;
- хлорамфеникол, сульфадиметоксин, метилурацил, тримекаин мазь для наружного применения 40г;
- хлоргексидин, раствор 0,05% 100мл
- хлоропирамин, раствор для инъекций 20 мг/мл 1мл.

14.2.4 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи: не проводится.

14.3. Другие виды лечения:

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне: не применяются.

14.3.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне: не применяются.

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой медицинской помощи: не применяются.

14.4. Хирургическое вмешательство:

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях: не проводится.

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

При развитии инфекционных осложнений и жизнеугрожающих кровотечений пациентам по экстренным показаниям могут проводиться хирургические вмешательства.

При симптомных компрессионных переломах позвоночника может рассматриваться возможность проведения чрескожной вертебропластики и кифопластики.

14.5. Профилактические мероприятия:

В качестве антибактериальной профилактики (АП) у взрослых пациентов с ожидаемой нейтропенией >7 дней, применяются фторхинолоны. АП начинают со дня инфузии ГСК и продолжают до восстановления нейтрофилов или начала лечения фебрильной нейтропении (**уровень доказательности В**). [^{xx}, ^{xxi}, ^{xxii}]

Рекомендуемые препараты:

- 1) Ципрофлоксацин 500 мг х2 р/сут;
- 2) Левофлоксацин 500 мг/сут;
- 3) Азитромицин 250 мг/сут. [Guidelines]

В 2014г Kimura S и др. опубликовали обзор рандомизированных исследований по применению АП у реципиентов при аллогенной и аутологичной ТКМ. Получены следующие результаты: использование системных антибиотиков в качестве профилактики привело к снижению частоты фебрильных эпизодов, микробиологических высевов и bacteriemia, без существенного влияния на смертность связанную с инфекционными осложнениями (**уровень доказательности А**). [^{xxiii}]

Использование G-КСФ может сократить период нейтропении, и, как следствие, снизить риск инфекционных осложнений, однако доказанного снижения смертности данные препараты не оказывают. Таким образом, вопрос применения G-КСФ остается спорным, и рекомендаций по его использованию нет (**уровень доказательности С**). [^{xxiv}, ^{xxv}]

Применение внутривенного иммуноглобулина (IVIG) для профилактики бактериальных инфекций может рассматриваться у пациентов с выраженной гипогаммаглобулинемией (IgG<4000 мг/л). Доза IVIG 500 мг/кг/нед [Guidelines]

В обзоре исследований применения IVIG в качестве профилактики бактериальных инфекций, проведенном Raanani P. и др. в 2008г., получены следующие результаты: поливалентные иммуноглобулины значительно снижают риск интерстициального пневмонита, но при этом повышается риск веноокклюзионной болезни. Влияния на частоту смертности применение IVIG не оказывало, однако было зарегистрировано снижение микробиологических высевов и клинически подтвержденных инфекций. Профилактическое применение IVIG не показано пациентам после ТКМ (**уровень доказательности А**). [^{xxvi}]

Флуконазол считается препаратом выбора для профилактики инвазивного кандидоза у реципиентов после аллогенной ТКМ. Прием препарата начинают с первого дня или сразу после завершения кондиционирования (**уровень доказательности А**) [^{xxvii}, ^{xxviii}]. Низкие дозы флуконазола имеет низкую эффективность, поэтому, применение дозы ниже, чем 200 мг не рекомендуется (**уровень доказательности D**). Оптимальная продолжительность профилактики флуконазолом специфически не определена. Ретроспективный анализ рандомизированных клинических испытаний показал, что прием флуконазола до 75 дня после трансплантации не снизил частоту развития инвазивного кандидоза [^{xxix}].

Флуконазол не эффективен в отношении *Candida krusei* и имеет низкую активность против *C. Glabrata*. [^{xxx}] Кроме того, использование флуконазола для профилактики может привести к появлению азол-устойчивых видов *Candida* (главным образом *C. glabrata* и *C. krusei*). В связи с чем, флуконазол не рекомендуется для профилактики данных инфекций (**уровень доказательности D**). [^{xxxi}]

Микафунгин является альтернативным препаратом для профилактики микозов. Эффективность данного препарата сопоставима с флуконазолом (**уровень доказательности C**) [^{xxxii}]. Использование микафунгина в качестве профилактического средства ограничено необходимостью внутривенной инфузии и стоимостью.

Итраконазол пероральный раствор, эффективен для профилактики инвазивных микозов, но использование этого препарата ограничивается плохой переносимостью и токсичностью (**уровень доказательности C**) [^{xxxiii}, ^{xxxiv}].

Эффективность позаконазола в качестве профилактики инвазивных микозов не изучена. Также, пациенты нуждаются в дополнительной профилактике микозов, вызываемых грибами рода *Candida*. Но при необходимости (например, в связи с наличием РТПХ), возможно сочетание вориконазола (**уровень доказательности В**) [^{xxxv}] и позаконазола (**уровень доказательности В**) [^{xxxvi}].

Пероральные противогрибковые препараты (амфотерицина В, нистатин, клотримазол в виде суспензий и пастилок) уменьшают поверхностную колонизацию и предотвращают локальный кандидоз слизистых оболочек, но не влияют на частоту инвазивного кандидоза. [Guidline]

Применение перорального раствора циклодекстрина и внутривенной формы итраконазола, имеют доказанную эффективность в отношении предотвращения плесневых микозов (**уровень доказательности В**). Однако вследствие плохой переносимости и токсичности пероральной формы препарата, развития побочных эффектов со стороны ЖКТ, прием препарата приходилось отменять в ≈25% случаев [^{xxxvii}, ^{xxxviii}, ^{xxxix}].

Эхинокандины эффективны в отношении плесневых микозов (**уровень доказательности D**), однако встречаются случаи развития инвазивных инфекций во время применения препаратов данной группы [^{xl}].

Флуконазол не обладает активностью против плесневых микозов [^{xli}].

Применение липосомального амфотерицина в виде ингаляций приводит к снижению частоты инвазивного аспергиллеза легких (**уровень доказательности**

С) [xlii]. Тем не менее, введение препарата прерывалось вследствие развития побочных эффектов (в частности – приступы изнуряющего кашля). Оптимальная доза аэрозоля в настоящее время не определена. Таким образом, для оценки эффективности амфотерицина В необходимы дальнейшие исследования.

Доказанной эффективностью в отношении пневмоцистной пневмонии обладает Триметоприм/сульфаметоксазол(**уровень доказательности С**). [xliii] В качестве профилактики триметоприм/сульфаметоксазол применяют в дозе 960 мг/сут, от 2 до 7 раз в неделю. Длительность применения препарата – 6 месяцев после ТКМ, при необходимости продолжения иммуносупрессивной терапии, длительность применения можно увеличивать. [xliv]

14.6. Дальнейшее ведение:

Наблюдение в стационаре до 2-3 суток стойко нормальной температуры тела.

15. Индикаторы эффективности лечения:

- нормализация температуры тела;
- снижение уровня СРБ;
- отсутствие признаков тяжелого сепсиса, септического шока.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Кемайкин Вадим Матвеевич – кандидат медицинских наук, АО "Национальный научный центр онкологии и трансплантологии", заведующий отделением онкогематологии и трансплантации костного мозга.
- 2) Клодзинский Антон Анатольевич – кандидат медицинских наук, АО "Национальный научный центр онкологии и трансплантологии", врач гематолог отделения онкогематологии и трансплантации костного мозга.
- 3) Рамазанова Райгуль Мухамбетовна – доктор медицинских наук, профессор АО "Казахский медицинский университет непрерывного образования", заведующая курсом гематологии.
- 4) Габбасова Сауле Телембаевна – РГП на ПХВ «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» заведующая отделением гемобластозов.
- 5) Каракулов Роман Каракулович – доктор медицинских наук, профессор, Академик МАИ РГП на ПХВ «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» главный научный сотрудник отделения гемобластозов.
- 6) Табаров Адлет Берикболович – Начальник отдела инновационного менеджмента РГП на ПХВ "Больница медицинского центра Управление делами Президента Республики Казахстан" клинический фармаколог, врач педиатр.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензенты:

- 1) Афанасьев Борис Владимирович - Доктор медицинских наук, директор Научно-Исследовательского Института Детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, Заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии Государственного бюджетного общеобразовательного учреждения высшего профессионального образования Первого Санкт-Петербургского Государственного Медицинского Университета им. И.П. Павлова.
- 2) Рахимбекова Гульнара Айбековна –доктор медицинских наук, профессор, АО «Национальный научный медицинский центр», руководитель отдела.
- 3) Пивоварова Ирина Алексеевна – *Medicinae Doctor, Master of Business Administration*, Главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики и/или лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

- 1) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 50). [October 2014]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>.
- 2) i Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, 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.
- 3) iiBell MS, Scullen P, McParlan D, et al. Neutropenic sepsis guidelines. Northern Ireland Cancer Network, Belfast 2010. p. 1-11.
- 4) iiiMokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, Brun JP, Berger P, Duran S, Faucher M, Blache JL, Saillard C, Vey N, Leone M. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. *Intensive Care Med*. 2014 Jan;40(1):41-9.
- 5) ivGarnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escoresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, Ortiz-Leyba C, Márquez-Vácaro JA. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2014 Jan;40(1):32-40.
- 6) vCéline Slekovec, Xavier Bertrand, Joël Leroy, Jean-Pierre Faller, Daniel Talon, Didier Hocque Identifying Patients Harboring Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae on Hospital Admission Is Not That Simple *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Apr; 56(4): 2218–2219.
- 7) vi Tumbarello M, et al. 2011. Identifying patients harboring extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission: derivation and validation of a scoring system. *Antimicrob. Agents Chemother*.55:3485–3490.

-
- 8) vii Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici L. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Nov 10;(11):CD005197.
 - 9) viii Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Feb;57(2):176-89.
 - 10) ix Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 29;6:CD003038.
 - 11) x Roy F, Chemaly T, N. Johnson, Joseph L. Nates, Terry W. Rice et al. Neutropenic Fever Inpatient Adult Treatment, Neutropenic Fever Work Group at the University of Texas MD Anderson Cancer Center, 2014.
 - 12) xi Legrand M, Max A, Schlemmer B, Azoulay E, Gachot B. The strategy of antibiotic use in critically ill neutropenic patients. *Ann Intensive Care*. 2011 Jun 15;1(1):22.
 - 13) xii Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, Gyssens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, Akova M. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013 Dec;98(12):1826-35.
 - 14) xiii Haji-Michael P. Guidelines for the management of sepsis (including neutropenic sepsis), 2015. 26p.
 - 15) xiv Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013 Feb;39(2):165-228.
 - 16) xv Wang C, Sun J, Zheng J, Guo L, Ma H, Zhang Y, Zhang F, Li E. Low-dose hydrocortisone therapy attenuates **septic shock** in adult patients but does not reduce 28-day mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2014 Feb;118(2):346-57.
 - 17) xvi Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. Sept. 2004;32(9):1817-24.
 - 18) xvii Nemerovchenko A., Klodzinskiy A. Percutaneous Tracheostomy is a safe Method in Patients with Leukemias. XXXV Congress Society of Hematology, sept.4th 2014. Beijing, China.
 - 19) xviii Guerin C, Gaillard S, Lemasson S. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. Nov 17 2004; 292(19):2379-87.

-
- 20) xix Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. Aug 23 2001;345(8):568-73.
- 21) xx Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 2005; 142:979–95.
- 22) xxi van de Wetering MD, de Witte MA, Kremer LC, Offringa M, Scholten RJ, Caron HN. Efficacy of oral prophylactic antibiotics in neutropenic afebrile oncology patients: a systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Cancer*. 2005; 41:1372–82.
- 23) xxii Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 1996; 23:795–805.
- 24) xxiii Kimura S, Akahoshi Y, Nakano H et al. Antibiotic prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect*. 2014 Jul;69(1):13-25.
- 25) xxiv Dekker A, Bulley S, Beyene J, Dupuis LL, Doyle JJ, Sung L. Meta-analysis of randomized controlled trials of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte macrophage colony-stimulating factor after autologous and allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2006; 24:5207–15.
- 26) xxv Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, Tomlinson GA, Beyene J. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med*. 2007; 147:400–11.
- 27) xxvi Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M et al. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4).
- 28) xxvii Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1992; 326:845–51.
- 29) xxviii Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation--a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis*. 1995; 171:1545–52.
- 30) xxix Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood*. 2000; 96:2055–61.
- 31) xxx Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal
- 32) Surveillance study, 1997 to 2005: an 8.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol*. 2007; 45:1735–45.
- 33) xxxi Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis*. 2000; 181:309–16.

-
- 34) xxxii van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:1407–16.
- 35) xxxiii Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic
- 36) hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2003; 138:705–13.
- 37) xxxiv Oren I, Rowe JM, Sprecher H, et al. A prospective randomized trial of itraconazole vs
- 38) fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with acute leukemia and
- 39) hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 38:127–34.
- 40) xxxv Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Results of a randomized, double-blind trial of
- 41) fluconazole vs. voriconazole for the prevention of invasive fungal infections in 600 allogeneic blood and marrow transplant patients. *Blood*. 2007; 110:55a
- 42) xxxvi Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2007; 356:335–47.
- 43) xxxvii Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2003; 138:705–13.
- 44) xxxviii Oren I, Rowe JM, Sprecher H, et al. A prospective randomized trial of itraconazole vs
- 45) fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with acute leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 38:127–34.
- 46) xxxix Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Results of a randomized, double-blind trial of fluconazole vs. voriconazole for the prevention of invasive fungal infections in 600 allogeneic blood and marrow transplant patients. *Blood*. 2007
- 47) xl Madureira A, Bergeron A, Lacroix C, et al. Breakthrough invasive aspergillosis in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients treated with caspofungin. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 30:551–4. [
- 48) xli Kanafani ZA, Perfect JR. Antimicrobial resistance: resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:120–8.
- 49) xlii Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:1401–8.

50) xliiiDe Castro N, Neuville S, Sarfati C, et al. Occurrence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: a 6-year retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36:879–83.

51) xlivChen CS, Boeckh M, Seidel K, et al. Incidence, risk factors, and mortality from pneumonia developing late after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003; 32:515–22.