

Фебрильная нейтропения у онкологических больных

Лихорадка является частым симптомом у больных с нейтропенией, возникшей в результате основного заболевания или проведенной химио- и/или лучевой терапии.

Для понимания природы фебрильной нейтропении (ФН) у онкологических или онкогематологических больных следует четко определить понятия «лихорадка» и «нейтропения».

Определение и классификация

Лихорадкой формально считается любое повышение температуры тела выше нормы, но согласно консенсусу, принятому Обществом по проблемам иммунокомпрометированных больных (Immunocompromised Host Society – ICHS), фебрильной лихорадкой считается повышение температуры (измеренной орально) $>38,5^\circ\text{C}$ однократно или $>38,0^\circ\text{C}$ более 2 раз в течение 12-часового периода времени. Однако рабочая комиссия Американского общества по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America – IDSA) учитывает как фебрильную лихорадку однократное повышение температуры $>38,3^\circ\text{C}$ или $>38,0^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере часа. Оральное или ректальное измерение температуры в нашей стране не является общепринятым. Поэтому нужно иметь в виду, что оральная температура $38,0^\circ\text{C}$ соответствует $37,4^\circ\text{C}$ при измерении в подмышечной впадине (разница составляет $0,6^\circ\text{C}$).

Под нейтропенией (критерии токсичности по шкале NCIC-CTC) следует понимать снижение количества гранулоцитов $<2000\text{ кл/мм}^3$ (0 степень) или $1000\text{--}1500\text{ кл/мм}^3$ (1 степень, легкая), или $1400\text{--}1000\text{ кл/мм}^3$ (2 степень, средняя), или $900\text{--}500\text{ кл/мм}^3$ (3 степень, тяжелая), или $<500\text{ кл/мм}^3$ (4 степень, угрожающая жизни). Понятие ФН включает только 3 и 4 степени гематологической токсичности, что требует внутривенного использования противомикробных препаратов, в то время как при 2 степени антибиотики назначают перорально, а при более легких степенях заболевания и вовсе их не назначают.

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) было предложено практическое руководство по лечению и профилактике ФН у онкогематологических больных. В частности, под ФН следует понимать однократное повышение оральной температуры до $38,3^\circ\text{C}$ или выше либо $38,0^\circ\text{C}$ или выше в течение более часа. При этом количество нейтрофилов должно быть ниже $500/\text{мкл}$ или ниже $1000/\text{мкл}$ с ожидаемым снижением ниже $500/\text{мкл}$ в течение следующих 48 ч.

Инфекцию у пациентов с нейтропенией относят к одной из трех стандартных категорий:

1. Микробиологически доказанная инфекция (МДИ; с инфекцией кровотока или без нее).
2. Клинически доказанная инфекция (КДИ).
3. Лихорадка неясного генеза (ЛНГ, или FUO – fever of unknown origin).

Связь лихорадки с бактериемией более вероятна, если количество гранулоцитов составляет $<100\text{ кл/мм}^3$, чем при количестве нейтрофилов $>500\text{ кл/мм}^3$.

Диагностика инфекции у больных с ФН

В настоящее время не существует достоверных быстрых методик идентификации микроорганизмов и быстрого определения чувствительности к антибиотикам. При отсутствии надлежащего лечения эпизоды инфекции могут быстро стать фатальными, вот почему пациенты должны получать эмпирическую терапию антибиотиками широкого спектра действия.

Перед началом лечения каждый больной должен подвергнуться тщательному клиническому осмотру, рентгенографии легких; ему должны быть проведены клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, посев крови, аспирационная биопсия из всех очагов, подозрительных в отношении инфекции.

У пациента с выраженной нейтропенией, особенно если она сопровождается анемией, симптомы воспаления могут быть минимальными или даже отсутствовать. Лечение высокими дозами кортикостероидов также может маскировать клинические симптомы инфекции и воспаления, которые и так уменьшены за счет нейтропении. Слабая реакция или ее отсутствие в ответ на бактериальную инфекцию сопровождается отсутствием типичной картины целлюлита у больного с инфекцией кожи и мягких тканей, инфильтратов на рентгенограмме у больных легочной инфекцией, плеоцитоза в спинномозговой жидкости у больных менингитом, пиурии при инфекции мочевых путей.

При едва заметных симптомах, включая болевую реакцию в местах наиболее частой локализации инфекции, необходимо предпринять диагностический поиск в отношении следующих областей, таких как периодонт, глотка, нижний отдел пищевода, легкое, промежность, включая область ануса, глазное дно (фундус) и кожа, включая места аспирации костного мозга, установки сосудистых катетеров и ткани вокруг ногтей.

Первоначальная оценка должна включать тщательный осмотр больного, клинический анализ крови с подсчетом формулы крови, измерение сывороточных уровней креатинина, мочевины и трансаминаз, посев крови из периферической вены и/или катетера, аспирационные биопсии из всех очагов, подозрительных на наличие инфекции. Рентгенограммы грудной клетки показаны пациентам, имеющим симптомы, касающиеся заболелания дыхательных путей, и пациентам, которым планируется проводить амбулаторное лечение.

Определение креатинина и мочевины, а также трансаминаз в сыворотке крови необходимо в целях мониторинга возможной лекарственной токсичности. В период проведения интенсивной антибиотикотерапии эти анализы должны проводиться не реже 1 раза в 3 дня, а при использовании нефро- и/или гепатотоксичных препаратов (в частности амфотерицина В) необходимо более частое определение креатинина, трансаминаз, а также уровней электролитов.

При бактериемии у больных с ФН могут меняться уровни С-реактивного белка, интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-8 и прокальцитонина. Исследования их значения при ФН продолжаются.

Ниже представлены обобщенные рекомендации по использованию микробиологических и других методов диагностики инфекции у больных с ФН.

Кровь

При подозрении на наличие инфекции кровотока требуется исследование культур крови.

Микробиологическая диагностика сепсиса основана на исследовании крови, т. е. на установлении бактериемии. Наличие бактериемии – важнейшая предпосылка для развития сепсиса. В то же время в свете последних научных данных факт высева микроорганизма из крови сам по себе не является доказательством сепсиса. Однако диагностика бактериемии – это основная возможность получить данные о возбудителе сепсиса, его чувствительности к антимикробным препаратам. Интерпретация результатов посева крови не проста. На этом этапе необходимо иметь надежные критерии оценки клинической значимости результатов диагностики бактериемии, чтобы «отсекать» ложноположительные случаи и не пропускать истинную бактериемию.

В последние десятилетия отмечается усиление медицинского значения группы микроорганизмов, называемых факультативно патогенными, или оппортунистическими, возбудителями инфекций. По сравнению с «классическими» патогенами оппортунистические возбудители относятся к нормальной микрофлоре человека или присутствуют в окружающей среде.

Режимы высокодозной химиотерапии часто являются причиной глубокой и длительной нейтропении, энтеропатии, мукозита. В таких условиях собственная (эндогенная) микрофлора больного и нормальные обитатели окружающей среды (сапрофиты) становятся возбудителями инфекций кровотока. Микроорганизмы попадают в кровеносное русло главным образом через поврежденные слизистые оболочки, кожу или через внутрисосудистые устройства. У онкогематологических больных желудочно-кишечный тракт часто является источником бактериемии. Внутрисосудистые устройства, высокодозная химиотерапия, профилактика инфекционных осложнений, обусловленных грамотрицательными бактериями, привели к сдвигу в структуре возбудителей бактериемии в сторону грамположительных бактерий. Вследствие этого в условиях онкологического стационара, где сосредоточены все наиболее важные факторы риска развития инфекционных осложнений, трактовка полученных микробиологами результатов является весьма нелегкой задачей.

Самым тяжелым инфекционным осложнением с высокой летальностью является сепсис. Летальность повышается с 10% при его начальных стадиях до 82% при явлениях сепсиса с полиорганной недостаточностью.

Наиболее распространенный подход по определению клинической значимости эпизода бактериемии определен Центрами по контролю над заболеваемостью в США (Centers for Disease Control (CDC), 1988). В соответствии с критериями CDC эпизод бактериемии можно отнести к одной из четырех групп.

Первая группа – эпизоды бактериемии, при которых из крови получен рост «патогенных» микроорганизмов (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, другие грамотрицательные бактерии, *Corynebacterium JK*, *Candida spp.* и прочие грибы).

Вторая группа – эпизоды бактериемии, обусловленные микроорганизмами, имеющими клиническое значение, если их рост получен не менее чем из двух образцов крови в течение суток. При этом обязательно должны быть клинические признаки инфекции (лихорадка, озноб, гипотензия и пр.). К этой группе относятся микроорганизмы, которые обычно являются нормальной микрофлорой открытых биотопов человека (кожи, слизистой оболочки) или окружающей среды (сапрофиты) и часто оказываются «контаминантами» (случайно попавшими).

Таблица 1. Риск развития тяжелых инфекций (%) в зависимости от глубины и длительности гранулоцитопении

Количество гранулоцитов (в 1 мм^3)	Процент тяжелых инфекций в зависимости от длительности гранулоцитопении, нед							
	1	2	3	4	6	10	12	14
<1000	10	30	45	50	65	70	85	100
<100	28	50	72	85	100			

Для 3-й группы используются такие же критерии, как и для 2-й, но рост «контаминантов» может быть получен лишь из одного образца; к этой группе также относятся эпизоды, при которых подозревается катетер-ассоциированная инфекция.

Четвертая группа – все другие ситуации.

В соответствии с критериями CDC, только эпизоды бактериемии 1-3-й групп считаются клинически значимыми.

Существует и иной подход к оценке клинической значимости бактериемии, предложенный иностранными авторами. Он основан на количестве гемокультур, при инкубировании которых получен рост: эпизод бактериемии считается «вероятно клинически значимым», если рост микроорганизма получен не менее чем в двух образцах крови в течение суток. Другие эпизоды (однократный рост) относятся к категории «сомнительная клиническая значимость».

В течение 7 лет в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН была зарегистрирована 421 положительная гемокультура, из которой только 224 (53,2%), согласно вышеуказанным критериям, были признаны значимыми.

Более 80% всех клинически значимых эпизодов бактериемии были обусловлены следующими микроорганизмами:

- коагулазонегативные стафилококки – 19,2%;
- *E. coli* и *Enterococcus spp.* – 14,7 и 14,3% соответственно;
- *S. aureus* – 12,2%;
- неферментирующие грамотрицательные палочки (кроме *P. aeruginosa*) – 11,6%;
- *P. aeruginosa* – 5,8%;
- *Candida spp.* – 6,3%.

Нижние дыхательные пути

При подозрении на инфекцию нижних дыхательных путей необходим тщательный клинический осмотр, включающий аускультацию для выявления влажных и сухих хрипов, шума трения плевры и признаков плеврального выпота. Рентгенография грудной клетки должна проводиться при наличии симптомов со стороны дыхательных путей. Дальнейшие исследования включают компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную (МРТ) томографию грудной клетки. Показано, что КТ высокой степени разрешения позволяет выявить пневмонию более чем у половины больных ФН, у которых отсутствуют изменения на рентгенограммах. Наличие локальных инфильтратов и особенно полостей предполагает возможную туберкулезную или грибковую инфекцию либо формирование бактериальных абсцессов. Диагноз может быть подтвержден с помощью бронхоальвеолярного лаважа. Однако более доказательной является трансбронхиальная или трансторакальная биопсия либо открытая биопсия легких, что полностью исключает ложноположительные результаты и принятие «колонизаторов» за истинных возбудителей инфекции.

Ротовая полость и верхние дыхательные пути

Необходимо осмотреть рот на наличие язв, пузырей и гингивита, а также рот и глотку – на наличие белых пятен и псевдомембранозного воспаления, указывающего на вероятное наличие грибов рода *Candida*. Эритема,

стоматит, язвы могут указывать на инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса. Полость носа должна быть осмотрена на предмет ринита, наличия корок, язв, кровотечения. Мазки или соскобы из полости рта, с десен или поврежденной слизистой оболочки глотки должны быть исследованы микробиологически, а также серологически на наличие вирусов. Язвы и бляшки требуют биопсии и гистологического исследования. Параназальные синусы должны быть обследованы с помощью КТ или МРТ для исключения утолщения слизистой оболочки, облитерации просвета пазухи и эрозии кости.

Рутинные посевы из передних носовых ходов, ротоглотки (как и посевы мочи и фекалий) в отсутствие поражения органов дают мало клинически полезной информации и могут быть использованы только в целях инфекционного контроля.

Кожа и мягкие ткани

На коже могут присутствовать как изменения, характерные для первичной инфекции, так и вторичные повреждения вследствие диссеминации инфекции. Особое внимание следует уделять осмотру кожи на предмет выявления покраснения, отека, напряжения или патологических выделений в периоральной, паховой или перианальной областях. При наличии вышеуказанных повреждений отделяемое должно быть подвергнуто микробиологическому исследованию, а сами изменения сфотографированы.

Пищеварительный тракт

При наличии симптомов со стороны пищевода (ощущении дискомфорта за грудиной, боли или дисфагии) даже в случае нейтропении следует выполнять эндоскопическое исследование пищевода с забором материала для микробиологического исследования. Если имеется сопутствующая тромбоцитопения, процедура должна быть выполнена после переливания тромбоконцентрата.

При подозрении на тифлит/некротизирующий энтероколит проводятся ультразвуковое исследование (УЗИ), КТ, МРТ, которые могут показать утолщение слизистой оболочки слепой или восходящей кишки. Больным с ФН, имеющим диарею, колоно- и сигмоскопия часто может быть противопоказана.

При наличии диареи следует выполнить анализ кала на патогенную группу. При этом могут быть выделены Clostridium spp., Salmonella spp., Shigella spp., Campylobacter spp., Aeromonas spp., Yersinia spp. и такие простейшие, как Stryptosporidium. Особое внимание следует обратить на возможность инфекции, вызванной C. difficile, определяемой в посевах и путем определения выделяемых ею токсинов А и В. Соответствующие меры должны быть приняты для предотвращения распространения нозокомиальной инфекции, вызываемой этим микроорганизмом.

Перианальные повреждения в сочетании с болями, индурацией, наличием отделяемого, кровоточивостью указывают на развитие парапроктита. Мазки и отделяемое из этой области исследуют бактериологически в целях идентификации возбудителя.

Печень

При подозрении на гепатолиенальный кандидоз в дополнение к лабораторным исследованиям целесообразно выполнять УЗИ, КТ, МРТ, которые способны показать увеличение печени с локальными очагами или без них.

Мочевыводящие пути

Бактериологическому исследованию подвергается средняя порция мочи или моча, взятая катетером. Посевы мочи показаны при наличии симптомов мочевого инфекционного, изменений в анализах мочи. Следует помнить, что у больных нейтропенией пиурия может отсутствовать даже при развитии уроинфекции. Рентгенорадиологические исследования могут выявить наличие обструкции или расширение почечных лоханок.

Сердечно-сосудистая система

Инфекции кровотока могут быть причиной или следствием эндокардита. Вегетации на клапанах могут быть обнаружены при трансторакальном или чреспищеводном УЗИ или КТ/МРТ. Септический тромбофлебит может быть следствием присутствия постоянных внутрисосудистых катетеров и способен увеличить тяжесть инфекции кровотока. Протяженность тромбофлебита может быть определена с помощью УЗИ / доплеровского метода исследования.

Опорно-двигательный аппарат

При наличии остеомиелита рентгенография кости в прямой проекции, КТ или МРТ часто подтверждают наличие очагового поражения. Дополнительная информация может быть получена при сканировании костей

с ^{99m}Tc. Подозрение на септический артрит, возникший в результате септицемии, должно быть подтверждено взятием аспирата с посевом и окраской по Граму.

Центральная нервная система

Исследование спинномозговой жидкости в качестве рутинной процедуры не рекомендуется. Посев ликвора следует проводить только при клиническом подозрении на инфекцию ЦНС в отсутствие выраженной тромбоцитопении. При этом у больных с менингитом на фоне ФН лейкоцитоз в ликворе может отсутствовать. Симптомы менингита, очагового или диффузного энцефалита требуют выполнения КТ или МРТ головного мозга. При наличии очаговых повреждений показана биопсия.

Факторы риска инфекции при нейтропении

Данные о риске тяжелых инфекций в зависимости от характера нейтропении представлены в таблице 1.

Нейтропения 500 кл/мм³ в течение 7 дней и более считается основным фактором риска развития первичной инфекции, ее рецидивов или вторичной инфекции, несмотря на проведенную антибиотикотерапию. Пациенты с ФН, попадающие в эту группу, считаются больными с высоким риском тяжелой инфекции. Более подробно факторы риска инфекционных осложнений при ФН представлены в таблице 2.

Критерий	Низкий риск	Высокий риск
Длительность нейтропении	Ожидаемая длительность нейтропении <7 дней	Ожидаемая длительность нейтропении >7 дней
Онкологическое заболевание/лечение	Солидная опухоль Поддерживающая химиотерапия у больных лейкозами	Индукционная терапия у больных лейкозами Трансплантация костного мозга
Мукозиты	Нет	Есть
Сопутствующие заболевания	Нет	Гипотензия
		Измененный ментальный статус
		Появление новых неврологических нарушений Дыхательная недостаточность
		Дегидратация
		Боли в животе
Вид инфекции	ЛНГ	Геморрагии
		Нарушения сердечной функции или новые аритмии Катетерассоциированная туннельная инфекция Обширные целлюлиты
		Острая печеночная и почечная недостаточность
* Не во всех случаях имеется высокий риск осложнений: например, катетерассоциированная бактериемия, вызванная коагулоногетивными стафилококками или грамотрицательными бактериями, без гемодинамических нарушений может лечиться амбулаторно.		

К факторам, свидетельствующим о низком риске тяжелой инфекции среди больных нейтропенией, относятся:

- абсолютное количество нейтрофилов >100 кл/мм³;
- абсолютное количество моноцитов >100 кл/мм³;
- нормальная рентгенограмма грудной клетки;
- нормальные или близкие к норме биохимические показатели функции почек и печени;
- длительность нейтропении <7 дней;
- ожидаемое разрешение нейтропении в течение <10 дней;
- отсутствие инфекции в месте стояния внутривенного катетера;
- ранние признаки восстановления костного мозга;
- наличие злокачественной опухоли в стадии ремиссии;
- максимальная температура <39,0 °C;
- отсутствие неврологических и ментальных нарушений;
- отсутствие признаков заболевания;
- отсутствие болей в животе;
- отсутствие серьезных осложнений (шока, гипоксии, пневмонии и других инфекций внутренних органов, рвоты, диареи).

В международном исследовании, включившем 1139 онкологических больных с ФН, была создана и ратифицирована балльная система для определения в момент начала лихорадки пациентов с низким риском осложнений, включая низкий риск смерти.

К факторам, ассоциирующимся с низким риском осложнений (p<0,001), были отнесены: возраст до 60 лет (кроме детей); достижение частичного или полного регресса опухоли; отсутствие симптомов или слабые/умеренные симптомы заболевания; нахождение вне стационара в момент начала лихорадки; температура <39,0 °C; нормальная рентгенограмма грудной клетки; отсутствие гипотензии; частота дыхательных движений <24/мин; отсутствие хронических легочных заболеваний, сахарного диабета, спутанного сознания и других ментальных нарушений, кровопотери, дегидратации; отсутствие в анамнезе грибковой инфекции и противогрибковой терапии в течение 6 мес до начала лихорадки. Весомость семи характеристик была обозначена целыми числами, и на этой основе разработана шкала индекса риска. Оценка по шкале индекса риска >21 балла позволяла выявить больных с низким риском осложнений с положительной прогностической точностью 91%, специфичностью 68% и чувствительностью 71% (табл. 3). Максимальное число баллов составляет 26.

Таблица 3. Балльная шкала оценки для идентификации больных с ФН низкого риска осложнений в момент начала лихорадки

Характеристика	Баллы
Тяжесть заболевания:	
отсутствие симптомов	5
слабовыраженные симптомы	5
умеренно выраженные симптомы	3
Отсутствие гипотензии	5
Отсутствие хронической обструктивной болезни легких	4
Солидная опухоль или отсутствие грибковой инфекции	4
Отсутствие дегидратации	3
Пребывание вне стационара в момент начала лихорадки	3
Возраст <60 лет	2

Данная оценочная шкала не применима к пациентам моложе 16 лет. Первоначальное количество моноцитов >100 кл/мм³, отсутствие сопутствующих заболеваний, нормальные рентгенограммы грудной клетки указывают на то, что у ребенка низкий риск значимых бактериальных инфекций.

Ожидаемая частота ФН в зависимости от режимов применяемых цитостатических препаратов отражена в таблице 4.

Таблица 4. Ожидаемая частота ФН после 3-6 курсов химиотерапии

	<5%	5-30%	≥30%
ФУ + лейковорин	ФУ + доксорубин + циклофосфамид	Циклофосфан + доксорубин + этопозид	
ФУ + лейковорин + оксалиплатин	ФУ + эпирубицин + циклофосфамид	Этопозид + ифосфамид + цисплатин	
Этопозид (пероральный)	Циклофосфамид + доксорубин + цисплатин	Высокие дозы циклофосфамида (>1 г/м ²)	
	ФУ + цисплатин	ФУ + эпирубицин в дозе 100 мг/м ² + циклофосфамид	
	Иринотекан	Блеомицин + этопозид + цисплатин	
	Паклитаксел	Винкристин + доксорубин + преднизолон + этопозид + циклофосфамид + блеомицин	
	Доцетаксел	Циклофосфамид + митоксантрон + винкристин + этопозид + блеомицин + преднизолон	
		Циклофосфамид + винкристин + преднизолон + блеомицин + доксорубин + прокарбазин	

Рациональные подходы к терапии ФН на основе факторов риска

При выборе первоначального режима антибиотикотерапии следует учитывать вид, частоту выявления и антибиотикочувствительность микроорганизмов, выделенных в том же учреждении от других пациентов (т. е. данные микробиологического мониторинга).

В таблице 5 показан алгоритм выбора первоначальной эмпирической терапии. Чтобы сделать правильный выбор, необходимо определить, имеется ли у больного низкий или высокий риск серьезных, угрожающих жизни инфекций на момент начала ФН. Если риск высокий, следует использовать внутривенные антибиотики; если

Продолжение на стр. 42.

Н.В. Дмитриева, д.м.н., профессор, Н.С. Багирова, д.м.н., И.Н. Петухова, д.м.н., З.В. Григорьевская, к.м.н., И.А. Рябова, С.А. Дьякова, НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Фебрильная нейтропения у онкологических больных

Продолжение. Начало на стр. 40.

Низкий риск (пероральная терапия)		Высокий риск (внутривенная терапия)	
Ципрофлоксацин + амоксициллин/клавуланат (взрослые)	Монотерапия	Двухкомпонентная схема без гликопептида	Схема с гликопептидом
	Цефтазидим или цефепим, или имипенем, или меропенем	Аминогликозид + антисинегнойный пенициллин или цефепим, или цефтазидим, или имипенем, или меропенем	Ванкомицин + цефепим или цефтазидим, или имипенем или меропенем ± аминогликозид

Примечание. Повторная оценка через 3-5 дней лечения.

низкий, пациент может получать лечение антибиотиками как внутривенно, так и перорально.

Противовирусные препараты показаны в том случае, если имеются клинические или лабораторные признаки вирусного заболевания.

Терапия ФН у больных с низким риском развития инфекции

Схемой выбора при проведении пероральной антибиотикотерапии у этой категории пациентов является комбинация: ципрофлоксацин по 500-750 мг 2-3 раза в сутки + амоксициллин/клавуланат по 625 мг 3 раза в сутки.

Альтернативой при аллергии к пенициллинам является схема: ципрофлоксацин (в том же режиме) + клиндамицин по 600 мг 3 раза в сутки.

Следует иметь в виду, что фторхинолоны не должны использоваться в первой линии терапии ФН у больных, ранее получавших препараты этой группы для профилактики.

Помимо пероральной терапии в лечении больных с ФН с низким риском развития инфекции может использоваться внутривенная комбинация: цефтриаксон 2-4 г в сутки + амикацин 15 мг/кг в сутки. По эффективности она эквивалентна комбинации: цефтазидим 6 г в сутки + амикацин (в том же режиме).

Возможно лечение цефтриаксоном в монорежиме, но только в тех стационарах, где синегнойная инфекция является редкостью.

Вопрос о проведении больному с ФН пероральной антибиотикотерапии может рассматриваться только в отсутствие явного очага инфекции или симптомов (например, гипотензии), позволяющих заподозрить начинающийся сепсис. Как альтернатива амбулаторной терапии возможна кратковременная госпитализация отдельных больных для проведения первоначальной внутривенной терапии, обследования и последующего перехода на пероральную терапию в поликлинических условиях.

Лечение антибиотиками больных с ФН группы низкого риска следует продолжать в течение 7 дней или более, если не было достигнуто исчезновения симптомов и не произошла эрадикация возбудителя инфекции. Желательно, чтобы при отмене антибиотиков количество нейтрофилов превышало 500 кл/мм³.

Если после нескольких дней антибиотикотерапии у пациента с нейтропенией <500 кл/мм³ отсутствуют симптомы и очаги инфекции, то по усмотрению врача лечение может быть прекращено, но в этом случае необходимо тщательное наблюдение за состоянием больного.

Если через 5 дней от начала антибиотикотерапии повышенная температура сохраняется и причина лихорадки не ясна, возможны следующие варианты:

- продолжить лечение первоначальным антибиотиком (-ми);
- сменить или добавить антибиотик(-и);
- добавить противогрибковый препарат, иногда со сменой антибиотиков.

Четвертый вариант – отмена всех антимикробных препаратов – используется при подозрении на неинфекционное происхождение лихорадки.

В период проведения амбулаторной терапии ФН оценка состояния больного должна проводиться ежедневно, а при ухудшении состояния, развитии серьезных инфекций или нежелательных явлений необходима госпитализация пациента.

Терапия ФН у больных с высоким риском развития инфекции (внутривенная терапия)

Существуют три основные схемы внутривенной антибиотикотерапии, обладающие схожей эффективностью: монотерапия, двухкомпонентная терапия без гликопептида (ванкомицина) и комбинированная терапия, включающая гликопептид (ванкомицин) +

1 или 2 антибиотика. Следует отметить, что конкретному больному в том или ином заведении какая-либо из вышеупомянутых схем может подходить в большей или меньшей степени (табл. 5).

При наличии показаний к внутривенной антибиотикотерапии ФН прежде всего необходимо решить, нуждается ли больной в терапии ванкомицином. Если да, то следует начать лечение с двух- или трехкомпонентной комбинации (ванкомицин + цефепим или цефтазидим или карбапенем ± аминогликозид). Если ванкомицин не показан, в неосложненных случаях можно начать внутривенную монотерапию цефалоспорином или карбапенемом. Двухкомпонентная комбинация без ванкомицина может быть использована для лечения осложненных случаев или если в стационаре существует серьезная проблема антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Тактика антибиотикотерапии в течение первой недели лечения

Если лихорадка у больного с ФН прекратилась в первые 3-5 дней лечения, при неизвестном возбудителе следует продолжить начальную антибиотикотерапию, а при идентификации патогена лечение следует, соответственно, скорректировать. Если пациент группы низкого риска находился в стационаре, он может быть выписан на амбулаторное лечение.

Если через 3-5 дней от начала антибиотикотерапии повышение температуры сохраняется, необходимо повторно оценить больного. Может быть продолжена первоначальная антибиотикотерапия, но если в состоянии больного нет существенных изменений, показана отмена ванкомицина. Если состояние пациента ухудшается, нужно сменить антибиотики, при этом необходимо обсудить вопрос о назначении ванкомицина, если он ранее не применялся. В случаях, когда лихорадка сохраняется в течение 5-7 дней и нейтропения будет долго сохраняться, к терапии следует добавить противогрибковые средства (со сменой антибиотикотерапии или без нее).

Тактика в отношении длительности антибиотикотерапии в зависимости от наличия или отсутствия лихорадки, группы риска и уровня нейтропении представлена в таблице 6.

Отсутствие фебрилитета к 3-5-му дню		Персистирующая лихорадка	
АЧН ≥500 кл/мм ³ в течение 2 дней	АЧН < 500 кл/мм ³ в течение 2 дней подряд	АЧН >500 кл/мм ³	АЧН <500 кл/мм ³
Прекратите АТ через 48 ч после исчезновения лихорадки + АЧН ≥500 кл/мм ³	Первоначально низкий риск	Первоначально высокий риск: АЧН <100 кл/мм ³ , мукозит, нестабильное состояние	Прекратите АТ через 4-5 дней после АЧН ≥500 кл/мм ³
	Клиническое улучшение	Продолжите АТ	Продолжите АТ в течение 2 недель
	Прекратите АТ, если в течение 5-7 дней нет лихорадки	Продолжите АТ	Оцените больного повторно
		Оцените больного повторно	Прекратите АТ, если нет признаков инфекции и состояние пациента стабильное

Примечание. АЧН – абсолютное количество нейтрофилов, АТ – антибиотикотерапия.

Антибиотикопрофилактика (АБП) при нейтропении

Начиная с 1980-х гг. в ряде исследований было показано, что частота фебрильных эпизодов и инфекций при нейтропении может быть снижена при назначении антибиотиков в ее раннем афебрильном периоде. Однако несмотря на возможную выгоду от назначения антибиотиков широкого спектра действия, АБП имеет свои отрицательные стороны, такие как токсичность, рост антибиотикорезистентности бактерий и развитие грибковых суперинфекций.

Афебрильные пациенты, у которых ожидается глубокая нейтропения (<100 кл/мм³), имеют больший риск развития резистентных инфекций, чем больные, у которых ожидается количество нейтрофилов будет >500 кл/мм³. Другими важными факторами риска инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, являются использование постоянных внутрисосудистых катетеров, неоднократного инструментария (например, эндоскопического), наличие заболеваний периодонта,

зубоврачебные процедуры в анамнезе, постобструктивная пневмония, наличие злокачественного новообразования, трансплантация органа, иммунокомпрометированное состояние больного. Следует также считаться с личностными факторами, такими как согласие пациента с предписанной АБП (комплаенс), гигиенические навыки, а также факторами, связанными с окружающей средой (больной находится в стационаре или дома).

В прошлом для профилактики инфекций у пациентов с ФН использовали комбинации неабсорбируемых препаратов, таких как аминогликозиды, полимиксины и ванкомицин. Проспективные рандомизированные исследования последовательно показали, что применяемые с той же целью перорально абсорбируемые препараты, такие как триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) и фторхинолоны, более эффективны и лучше переносятся больными. Кроме того, из-за растущей частоты антибиотикорезистентности настоятельно рекомендуется отказаться от использования ванкомицина для профилактики.

В настоящее время при нейтропении в этих целях используются в основном два типа перорально абсорбируемых антибиотиков. Это ко-тримоксазол и фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин).

АБП ко-тримоксазолом рекомендуется всем больным, имеющим риск развития пневмонии, вызываемой *P. carinii*, независимо от того, есть у них нейтропения или нет.

В то же время нет консенсуса в отношении целесообразности рутинного использования ко-тримоксазола или фторхинолонов у всех афебрильных больных с нейтропенией. Это в значительной степени связано с возможным увеличением количества антибиотикорезистентных бактерий в результате чрезмерного использования антибиотиков. В отдельных случаях у больных с глубокой и пролонгированной нейтропенией АБП комбинацией фторхинолонов с пенициллином или ко-тримоксазолом может применяться в критические периоды времени, если целесообразность АБП перевешивает риск, связанный с увеличением количества резистентных микроорганизмов.

Рутинное использование флуконазола или итраконазола для профилактики грибковой инфекции при нейтропении не рекомендуется. Однако при определенных обстоятельствах, когда частота системной инфекции, вызванной *S. albicans*, высока, а частота системной инфекции, вызванной другими представителями *Candida spp.* и *Aspergillus spp.*, низка, ряд врачей могут выбрать назначение противогрибковой профилактики.

Таким образом, несмотря на эффективность АБП ко-тримоксазолом, фторхинолонами, флуконазолом и итраконазолом в отношении снижения количества эпизодов инфекции в период нейтропении, следует иметь в виду возможность возникновения и распространения резистентных штаммов бактерий и грибов. Имеются данные о влиянии профилактики на смертность больных. Рутинное назначение ко-тримоксазола показано и пациентам с нейтропенией, а также повышенным риском развития пневмонии, вызываемой *P. carinii*. Аксиомой профилактики является то, что используемый антибиотик должен назначаться в течение возможно более короткого периода времени и у возможно меньшего количества больных.

Защита кроветворения

Профилактика ФН тесно связана с вопросами защиты кроветворения при проведении химиотерапии у онкологических больных. В процессе химиотерапии происходит не только количественное подавление числа гранулоцитов, но и снижение их функциональной способности. Это подтверждается уменьшением количества маркеров миелоидной дифференцировки, особенно у пациентов с III-IV стадиями болезни. В связи с этим коррекция миелосупрессии при проведении химиотерапии должна быть направлена не только на предупреждение гибели клеток, но и на восстановление утраченных функций клеток-предшественников миелоидного ряда.

Используемые в настоящее время в клинической практике колониестимулирующие факторы уменьшают степень гематологической токсичности в основном за счет стимуляции пролиферации клеток-предшественников, поврежденных в результате цитотоксической химиотерапии, а также частично за счет дифференцировки и выброса в периферическую кровь зрелых гранулоцитов из депо.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.
Фарматека, 2010, № 17, с. 68-77.