



А.В. ГАЛЕЕВА, Э.А. ГАЙНУЛЛИНА

Казанская государственная медицинская академия

УДК 615.03:616-053.2

Антибактериальная терапия в лечении фебрильной нейтропении у детей

Галеева Асия Вакивовна

кандидат медицинских наук,

ассистент кафедры педиатрии и неонатологии

420034, г. Казань, ул. Декабристов, д.125а

В лекции освещаются вопросы антибактериальной терапии больных с фебрильной нейтропенией. Приводятся данные о характере инфекции и структуре возбудителей инфекционных осложнений при нейтропении у детей в современных условиях. Приведены сведения о выборе антибактериальных препаратов для лечения больных нейтропенией и показания к их назначению.

Ключевые слова: фебрильная нейтропения, терапия, антибиотики.

A.V. GALEEVA, E.A. GAJNULLINA

Antibacterial therapy in treatment febrile granulocytopenia at children

Questions of antibacterial therapy of patients with febrile granulocytopenia are taken up in lecture. Data about character of an infection and structure of causative aetiological agent of infectious complications are cited at granulocytopenia at children in modern conditions. A choice of antibacterial preparations for treatment of patients with granulocytopenia and indications for prescription are resulted.

Keywords: febrile granulocytopenia, therapy, antibiotics.

Нейтропенией считается снижение абсолютного числа нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ у детей старше года и менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ у детей младше года. По степеням тяжести нейтропения делится на: легкую — $1,0-1,5 \times 10^9/\text{л}$, среднюю — $0,5-1,0 \times 10^9/\text{л}$, тяжелую — менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ — это агранулоцитоз [5].

Течение инфекции на фоне нейтропении имеет ряд особенностей. В силу снижения иммунной защиты больного, инфекция без адекватного лечения склонна к быстрому прогрессированию и может привести к гибели в короткие сроки. Кроме того, нейтропения зачастую не дает в полной мере развиваться признакам воспаления и протекает без формиро-

вания тканевого очага инфекции, что затрудняет диагностику. Часто единственным проявлением инфекционного процесса является повышение температуры тела [10]. Для характеристики данного симптомокомплекса используется термин «фебрильная нейтропения». В соответствии с определением Американского инфекционного общества (IDSA) под фебрильной нейтропенией следует понимать однократное повышение температуры, измеренной в ротовой полости, выше $38,3^\circ\text{C}$ или сохранение температуры выше $38,0^\circ\text{C}$ более 1 часа у больных с нейтропенией менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (или менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ с высокой вероятностью ее снижения менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение суток). В рекомендациях Европейского

Таблица 1

Риск развития тяжелых инфекций в зависимости от глубины и длительности нейтропении (Bodey et al., 1996)

Количество нейтрофилов	Процент тяжелых инфекций и длительность нейтропении			
	1 неделя	3 недели	6 недель	14 недель
<1,0x10 ⁹ /л	10%	45%	65%	100%
<0,1x10 ⁹ /л	28%	72%	100%	—

общества по иммунодефициту (ИНС) пороговый уровень гипертермии, измеренный в ротовой полости, установлен выше 38,5°C или два подъема и более температуры выше 38,0°C за 12-часовой интервал. Иногда у пациентов с нейтропенией инфекция может протекать и без развития лихорадки, что вызвано глубоким подавлением воспалительной реакции или инфекцией, обусловленной микроорганизмами, не выделяющими пирогенные субстанции («кlostридиальный сепсис») [1].

Инфекцию у больных с нейтропенией принято разделять на 3 категории:

Микробиологически документированная инфекция с или без бактериемии или фунгемии составляет 20-25% от всех фебрильных эпизодов. Подозрение на бактериемию/фунгемии требует бактериологического исследования крови. Образцы для исследования должны быть получены как минимум из двух различных вен и каждого просвета центрального катетера при его наличии. В случае грамотрицательной бактериемии выделенный патоген, скорее всего, является причиной инфекции. При выделении грамположительных патогенов ситуация несколько иная. В связи с высоким риском контаминации при заборе крови выделение таких возбудителей, как *Staphylococcus epidermididis*, *Corynebacterium jeikeium*, может быть расценено как бактериемия только в случае, если они выделены из различных вен и в разное время, даже если данные микроорганизмы одновременно выделяются из другого инфекционного очага. В то время как выделение *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* обычно свидетельствует о бактериемии.

Клинически документированная инфекция определяется наличием клинических признаков очага инфекции при обследовании пациента, в случае если возбудитель не выявлен. К данной категории относится около 20-30% эпизодов фебрильной нейтропении.

Лихорадка неясного генеза (без первично выявленного очага и возбудителя) регистрируется в 40-70% случаев [1].

Группа больных с нейтропенией и инфекцией гетерогенна. Существует зависимость между степенью снижения нейтрофилов крови и склонностью к инфекции. Это позволяет выделить подгруппы больных с наибольшим риском развития тяжелой инфекции. В первую очередь к данной категории относятся больные со снижением нейтрофилов крови менее 0,1x10⁹/л (табл.1). Такая глубокая нейтропения встречается в основном у больных с острыми лейкозами после жесткой индукционной химиотерапии. Вторым фактором, влияющим на вероятность и характер течения инфекционных осложнений, является длительность нейтропении. При длительно-

сти нейтропении менее 7 дней вероятность инфекционных осложнений составляет 23%, но при ее длительности 7-14 дней число этих осложнений возрастает почти в 2 раза [5]. Наличие тканевого очага (пневмония, целлюлит или абсцесс) некоторыми авторами выделяется в качестве фактора, определяющего тяжесть течения инфекции и успешность начальной антибиотикотерапии. Дополнительным фактором риска развития инфекции могут считаться проводимые в период цитопении хирургические и диагностические манипуляции (гастроскопия, бронхоскопия, катетеризация кровеносных сосудов и мочевого пузыря и др.). Таким образом, факторами риска развития инфекции у больных нейтропенией являются степень выраженности и длительность нейтропении, повреждение защитных барьеров (мукозиты), использование внутрисосудистых катетеров, парентеральное питание, профилактическое использование антибиотиков, окружающая среда [2].

Структура возбудителей инфекционных осложнений и их чувствительность к антибиотикам со временем претерпевают изменения, что обуславливает необходимость в постоянном слежении за ними и их биологическими свойствами. В зависимости от профиля стационара и спектра применяемых антибиотиков в каждом стационаре формируется своя экосистема, характеризующаяся преобладанием тех или иных возбудителей, адаптированных к конкретным условиям. Также различается и чувствительность к антибиотикам одних и тех же штаммов в различных подразделениях клиники. В настоящее время грамположительные бактерии являются причиной более 65% инфекций в онкогематологии с незначительными колебаниями в разных стационарах и в разных странах. Любые бактерии, даже с низкой патогенностью или просто сапрофиты, могут стать причиной инфекционного заболевания, когда иммунные силы хозяина подавлены.

В последние 20 лет резко возросла роль грибковых инфекций. В настоящее время более 20% материалов обсеменены грибами, представленными в основном родом *Candida* (*C.albicans*, *C.krusei*, *C.tropicalis*, *C.glabrata*). Аспергиллы встречаются значительно реже. Инфекции, вызванные простым вирусом герпеса и цитомегаловирусом, достаточно часто встречаются у пациентов с нейтропенией. В качестве возбудителей могут встречаться и другие вирусы (аденовирусы, вирусы Эпштейна-Барра). В то же время инфекция, вызываемая этими патогенами, редко является ответственной за первый эпизод нейтропенической лихорадки.

Эмпирическая антибактериальная терапия

С целью адекватного перекрытия всех потенциальных возбудителей инфекции больным с фебрильной нейтропенией незамедлительно назначается эмпирическая антибактери-



Таблица 2
Эмпирическая антибактериальная терапия больных с фебрильной нейтропенией

Умеренная нейтропения	Тяжелая нейтропения	Тяжелая нейтропения + сепсис
1 линия		
Монотерапия: - цефтазидим - цефепим - имипенем - пиперацилин/тазобактам	Комбинированная терапия: Аминогликозид + антисинегнойный пенициллин с ингибитором β-лактамаз	Комбинированная терапия + ванкомицин
2 линия - добавление ванкомицина		
3 линия - добавление амфотерицина В		
4 линия - добавление противовирусных препаратов		

альная терапия (до 80% антибиотиков в клинике назначаются эмпирически), которая может состоять из монотерапии антибиотиком широкого спектра действия, либо из комбинации двух или трех антибиотиков.

На сегодняшний день предложены и широко используются 4 основные стратегии антибиотикотерапии:

- Аминогликозид (амикацин, нетилмицин) + антисинегнойный пенициллин с ингибитором β-лактамаз (пиперацилин/тазобактам, тикарциллин/клавулановая кислота);
- Комбинация двух β-лактамных пенициллинов (амоксциллин/клавулановая кислота, ампициллин/сульбактам);
- Монотерапия (цефалоспорины III-IV поколения, карбапенемы или антисинегнойный пенициллин с ингибитором β-лактамаз);
- Гликопептид (ванкомицин) + аминогликозид + антисинегнойный пенициллин с ингибитором β-лактамаз (или цефалоспорин IV поколения — цефепим).

Выбор режима эмпирической антибиотикотерапии основывается на типе, частоте и чувствительности бактериальных изолятов, выделяемых у больных с фебрильной нейтропенией. Доминирующие возбудители и их чувствительность в конкретном стационаре также влияют на этот выбор [3].

Существуют определенные правила назначения комбинаций антибиотиков. Комбинирование антибиотиков имеет целью добиться синергизма назначаемых препаратов или расширить антимикробный спектр и замедлить развитие резистентности микроорганизмов. Причинами ошибок при комбинированной терапии являются:

- назначение неоправданно низких доз в надежде на потенцированную активность;
- недоучет фармакокинетических и фармакодинамических параметров антибиотиков, вследствие чего они не достигают органа мишени;
- кумулятивная токсичность двух антибиотиков с одними и теми же побочными эффектами в комбинации, что приводит к возрастанию токсичности в целом (примером является комбинация аминогликозидов и ванкомицина, усиливающая ото- и нефротоксичность).

В последние годы появилось большое количество исследований, свидетельствующих, что монотерапия цефалоспорины III, IV поколения, карбапенемами или антисинегнойными пенициллинами с ингибиторами β-лактамаз имеет

одинаковую эффективность с комбинированной терапией, а добавление аминогликозида или ванкомицина может быть отсрочено до идентификации патогена, резистентного к проводимой терапии, или в случае отсутствия эффекта. Показаниями для назначения ванкомицина являются:

- наличие большого количества метициллин-резистентных стафилококков или пенициллин-резистентных стрептококков/энтерококков в конкретном стационаре;
- клинически подтвержденная катетер-ассоциированная инфекция или тяжелые мукозиты.

Монотерапия ванкомицином не проводится [7].

Выбор между монотерапией и комбинированной терапией основывается на том, к какой группе риска (высокий или низкий риск) относятся больные и какова длительность нейтропении:

- больные с низким риском и короткой длительностью нейтропении могут получать монотерапию;
- комбинированную терапию следует применять при высоком риске (онкогематологические больные) и большой длительности нейтропении. Либо возможно вначале назначение монотерапии антибиотиком широкого спектра на 72-96 часов с последующей модификацией в зависимости от клинических и микробиологических данных. Это является приемлемой альтернативой комбинированной терапии [6].

Для пациентов, у которых сохраняется лихорадка после увеличения числа нейтрофилов больше $0,5 \times 10^9/\text{л}$ на фоне антибиотикотерапии широкого спектра действия, необходимо повторное исследование на предмет недиагностированной грибковой или вирусной инфекции.

Грибы являются следующей частой причиной инфекционных осложнений при нейтропении, требующей модифицирования схемы лечения. По данным различных контролируемых исследований, раннее эмпирическое назначение амфотерицина В (Фунгизона) позволяет ликвидировать признаки инфекции приблизительно у 10% пациентов, лихорадящих на фоне терапии антибиотиками широкого спектра действия в течение 4-5 суток. В связи с токсичностью амфотерицина В в последние годы для лечения и профилактики нейтропенической лихорадки используют азоловые препараты (флуконазол и итраконазол). Недостатком эмпирического использования флуконазола (Дифлюкана) является отсутствие эффекта в отношении грибов рода *Aspergillus*. Итраконазол (Орунгал) обладает более широким спектром активности, однако он не

имеет парентеральной формы, а его фармакокинетические параметры при пероральном приеме нестабильны.

Второй проблемой является резистентность некоторых видов *Candida*, развивающаяся при широком использовании азоловых препаратов. Поэтому в настоящее время, несмотря на нефротоксичность, основным препаратом для эмпирической терапии грибковых инфекций остается амфотерицин В, благодаря наиболее широкому спектру активности, проявляемому в условиях нейтропении. При лечении грибковой инфекции у больных с нейтропенией липосомальный амфотерицин В (Амбизом) оказался столь же эффективным, но значительно менее токсичным, чем обычный амфотерицин В [9]. Это особенно важно при лечении аспергиллезных инфекций, когда требуется вводить высокие дозы данного препарата.

При лечении фебрильной нейтропении, особенно в группе больных высокого риска развития инфекции, следует помнить о возможном инфицировании герпес-вирусами (вирус Эпштейн-Барра, вирус простого герпеса 6 типа, цитомегаловирус), респираторными вирусами, вирусами гепатитов. Обязательным является применение ацикловира:

- в случае клинических проявлений герпетической инфекции;
- сохраняющейся лихорадки на фоне длительного проведения антибактериальной и противогрибковой терапии;
- при подозрении на герпетический энцефалит, когда замедленное начало терапии является жизненно необходимым. [8].

Другие препараты, обладающие противовирусной активностью, являются более токсичными и их применение оговорено специальными показаниями или резистентностью к ацикловиру.

При подозрении на инфицирование *Pneumocystis carinii* больным следует назначать сульфаметоксазол/триметоприм

Оценка эффекта проводится через 3 суток от начала терапии. Тактика дальнейших действий зависит от наличия лихорадки и глубины нейтропении:

А. Лихорадка отсутствует

При оценке эффекта терапии через 3-5 дней в случае негативных бактериологических анализов, нормализации температуры и повышения числа нейтрофилов выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$ не следует продолжать введение антибиотиков широкого спектра дольше 5-7 дней, так как это может привести к суперинфекции резистентными или оппортунистическими микроорганизмами. При клинически или микробиологически доказанной инфекции антибиотикотерапию следует продолжить.

При сохранении глубокой нейтропении и нормальной температуры тела лечение антибиотиками может быть продолжено до восстановления числа нейтрофилов выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Примерно у половины пациентов с нейтропенией после исчезновения лихорадки и отмены антибиотиков через 7 суток лихорадка может рецидивировать в течение следующих 3 дней [2].

Б. Лихорадка сохраняется

Если при сохранении лихорадки состояние пациента остается стабильным, то выбранная схема антибактериальной терапии сохраняется до 5-7 дня. При повышении числа нейтрофилов выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$ антибиотикотерапия продолжается при наличии клинически или микробиологически подтвержденной инфекции. При числе нейтрофилов ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$ при клинически подтвержденной инфекции или лихорадке неясного генеза следует эмпирически добавлять ванкомицин, аминогликозиды и/или амфотерицин В. При наличии микро-

биологически подтвержденной инфекции проводится изменение терапии согласно результатам антибиотикограммы.

Если состояние больного при сохраняющейся лихорадке не стабильно, то при клинически доказанной инфекции или лихорадке неясного генеза следует добавлять ванкомицин, аминогликозиды и/или амфотерицин В. При наличии микробиологически подтвержденной инфекции следует менять или добавлять в схемы антибиототики, исходя из результатов антибиотикограммы [2].

Профилактика инфекции у больных с нейтропенией

Инфекционные осложнения у пациентов с ослаблением защитных механизмов могут вызывать представители нормальной флоры кожи и слизистых, а также представители экзогенной флоры, попадающие в организм при употреблении контаминированной пищи или жидкости. Организм препятствует инвазии экзогенных микроорганизмов, если их количество ниже минимального порога, требующегося для колонизации. Опасность представляют повторные и более длительные контакты с патогеном, особенно при повреждении физических защитных барьеров, например при наличии мукозитов или кожного дефекта (сосудистого катетера).

Пациенты со значительным и продолжительным снижением защитных механизмов (глубокая длительная нейтропения) нуждаются в ограничении контактирования с микробами окружающей среды. С этой целью их помещают в чистые или стерильные палаты, желательнее с ламинарным потоком фильтруемого воздуха. Необходимо учитывать сохранение жизнеспособности грамположительных бактерий (стафилококки), спор грибов (*Aspergillus* spp.) в воздушной среде в течение нескольких недель. Споры грибов представляют наибольшую опасность, так как они могут концентрироваться в параназальных синусах и, формируя участки роста, вызывать заражение нижнего респираторного тракта. Эта опасность значительно возрастает при строительстве вблизи стационара, когда земляные работы способствуют попаданию спор грибов из почвы с пылью в воздух. Избежать этого можно путем фильтрации воздуха, позволяющей удалить сверхмелкие частицы, с последующей подачей его ламинарным (несмешивающимся) потоком в палату. Существует и более экономичный метод, когда фильтруемый воздух подается в палату под избыточным давлением, препятствуя забросу нестерильного воздуха [4].

Следует исключать прямой контакт персонала, имеющего признаки вирусных простудных заболеваний, с пациентами. Во всех палатах с подачей фильтруемого воздуха регламентируется процедура входа для персонала. В частности, обязательной является обработка рук антисептиками, одевание маски и специальной обуви.

Влажные поверхности способствуют размножению бактерий, особенно таких, как синегнойная палочка. Данный микроорганизм способен выживать в раковинах, унитазах и даже в некоторых дезрастворах. Мытье раковин, унитазов, полов и поверхностей в чистых и стерильных палатах должно осуществляться с использованием дезрастворов, сохраняющих бактерицидные свойства в присутствии биологических жидкостей (кровь, стул и др.). После мытья все предметы должны быть тщательно просушены. Обработка предметов в сухожаровом шкафу при температуре 70-80°C помогает значительно снизить их обсемененность синегнойной палочкой и другими бактериями.

Свежие фрукты и овощи нередко загрязнены микроорганизмами почвы, а в некоторых случаях фекальными бактериями — кишечной палочкой, клебсиеллами, синегнойной



палочкой. Штаммы кишечной палочки, резистентные к различным антибиотикам, выделяются у 50-80% людей в здоровой популяции. Таким образом, свежие овощи и фрукты могут давать пациентам с нейтропенией только после тщательного мытья и обработки. Во избежание попадания микроорганизмов с пищей, не рекомендуется давать пациентам с глубокой нейтропенией продукты, не прошедшие термообработку. Молоко желательно давать стерилизованное, а не пастеризованное, исключить сыр, некоторые сорта йогуртов. Возможно загрязнение микробами фасованного в пакетиках чая, молотого перца.

Для предотвращения инвазии резидентной флоры с кожи, слизистой дыхательных путей и алиментарного тракта у больных с нейтропенией профилактически применяют противомикробные препараты. Это позволяет снизить риск развития инфекции. Профилактическое назначение антибиотиков может принести пользу в случае высокого риска быстротекущей и потенциально жизнеопасной инфекции. Однако эффективность антибактериальной профилактики нельзя преувеличивать. К недостаткам профилактики относят повышение токсичности лечения и возможность суперинфекции резистентными штаммами бактерий и грибов (особенно при длительных профилактических курсах). Это соображение легло в основу принципа использования профилактики только у пациентов с наибольшим риском инфекции и в ограниченный период времени.

К группе больных, возможно нуждающихся в профилактическом назначении антибиотиков, относят в первую очередь тех, кто имеет:

- глубокую нейтропению (ниже $0,1 \times 10^9/\text{л}$),
- поражение кожи и слизистых (сосудистый катетер, выраженный мукозит),
- при необходимости проведения эндоскопических исследований (гастроскопия и бронхоскопия) при нейтропении.

Могут также быть приняты во внимание индивидуальные обстоятельства (уровень гигиенических навыков ребенка и родителей, нахождение в период цитопении в больнице или в домашних условиях).

Существует взаимосвязь между колонизацией ротоглотки и нижних отделов желудочно-кишечного тракта грамотрицательными аэробными бактериями и последующей бактериемией. С целью деконтаминации кишечника применялись режимы, включающие энтеральное назначение неабсорбирующихся антибиотиков, активных, главным образом, в отношении грамотрицательных аэробных возбудителей. С этой целью часто использовалась комбинация гентамицина, ванкомицина и нистатина. Данный режим нередко вызывал диспептические явления у детей и снижал колонизационную резистентность кишечника вследствие повреждения анаэробной флоры. Сохранить колонизационную резистентность позволили методы селективной деконтаминации. Частичная или селективная деконтаминация может быть достигнута при применении различных режимов:

- не абсорбирующиеся препараты (неомицин, полимиксин В) в комбинации с противогрибковыми антибиотиками (нистатин или амфотерицином В),
- абсорбирующиеся препараты, например ко-тримоксазол,
- комбинации абсорбирующихся и не абсорбирующихся препаратов (ко-тримоксазол и полимиксин В).

Таким образом, инфекционные осложнения являются частой проблемой у больных с нейтропенией, причем частота

и тяжесть инфекции соотносится со степенью и длительностью нейтропении. Эмпирическая антибактериальная терапия является краеугольным камнем в лечении фебрильной нейтропении [2]. Рациональная антибиотикотерапия, заключающаяся в назначении адекватных схем и режимов введения препаратов, основанная на анализе микробного пейзажа в конкретной клинике, играет основную роль в борьбе с инфекцией при нейтропении. Применение современных схем лечения инфекции у больных с фебрильной нейтропенией позволило во много раз снизить смертность от этого осложнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глаузер М. Лечение фебрильной нейтропении. Современная онкология 2001; 3: 3: 18–23.
2. Дмитриева Н.В. Фебрильная нейтропения у онкологических больных. Российский медицинский журнал 2003; 11: 12: 32–37.
3. Иванова Л.Ф., Багирова Н.С., Дмитриева Н.В. Профилактика и лечение фебрильных нейтропений у детей с острыми лейкозами. Методические рекомендации. М., РОНЦ им.Блохина РАМН, 2002. 25 с.
4. Птушкин В.В., Сидоренко С.В. Лечение и профилактика инфекции у больных с нейтропенией. Учебно-методическое пособие для врачей. М., 2000. 58 с.
5. Румянцев А.Г. с соавт. Гематология/онкология детского возраста. / Практическое руководство по детским болезням. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2004. 792 с.
6. Bodey et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med. 1966; 61: 328.
7. Glauser MP and Pizzo PA «Management of Infections in Immunocompromised Patients». W.B.Saunders Comp. Ltd., 2000. 473 p.
8. Hughes WT et al. «2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer». CID 2002(15 March). 34 p.
9. The textbook of Febrile Neutropenia. Ed: Rolston K.V.I. and Rubenstein E.B. Martin Dunitz, 2001. 341 p.
10. Welte K., Zeidiated C. Congenital neutropenias. J. Haematology 2003; 3: 84-88.