



Российское общество онкомаммологов (РООМ)  
[www.breastcancersociety.ru](http://www.breastcancersociety.ru)

# **Проект клинических рекомендаций РООМ по диагностике, лечению и профилактике фебрильной нейтропении**

**Семенова А.И., Проценко С.А.,  
Семиглазова Т.Ю., Константинова М.М.,  
Манзюк Л.В.**

© Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов».

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами без письменного разрешения правообладателя.

## Проект клинических рекомендаций РООМ по диагностике, лечению и профилактике фебрильной нейтропении



**Семенова Анна Игоревна**  
Старший научный сотрудник,  
кандидат медицинских наук,  
член Российского общества  
онкомаммологов



**Семиглазова Татьяна Юрьевна**  
Старший научный сотрудник  
отдела терапевтической  
онкологии ФГБУ «НИИ онко-  
логии им. Н.Н. Петрова»  
Минздравсоцразвития, доцент  
кафедры Северо-Западного  
государственного медицинского  
университета им. И.И. Мечни-  
кова, врач высшей категории,  
кандидат медицинских наук.  
Член правления Российского  
общества онкомаммологов



**Проценко Светлана  
Анатольевна**  
Ведущий научный сотрудник,  
заведующий отделением,  
врач-онколог, член Российского  
общества онкомаммологов



**Константинова Мария  
Михайловна**  
доктор медицинских наук,  
профессор, заместитель  
директора по лечебной работе,  
главный врач ФГБУ  
«Институт хирургии имени  
А.В. Вишневского».  
Член Российского общества  
онкомаммологов



**Манзюк Людмила  
Валентиновна**  
Доктор медицинских наук,  
профессор. Член Российского  
общества онкомаммологов

# Совет Экспертов ROOM



**Семиглазов Владимир Федорович**  
Академик РАЕН, Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор. Президент **Российского общества онкомаммологов**



**Высоцкая Ирина Викторовна**  
Профессор, кафедры онкологии ГБОУ ВПО 1МГМУ им. И.М.Сеченова. Член **Российского общества онкомаммологов**



**Манихас Георгий Моисеевич**  
Главный врач Санкт-Петербургского Государственного Учреждения Здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер». Доктор медицинских наук. Заслуженный врач РФ. Зав. кафедрой онкологии факультета последипломного образования ГМУ им. акад. И.П. Павлова. Вице-президент **Российского общества онкомаммологов**



**Горбунова Вера Андреевна**  
Заведующая отделением химиотерапии ГУ Российский онкологический научный центр им. академика Н.Н. Блохина МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор. Член **Российского общества онкомаммологов**



**Палтуев Руслан Маликович**  
Старший научный сотрудник ФГБУ НИИ Онкологии им. Н.Н. Петрова. Исполнительный директор **Российского общества онкомаммологов**



**Дашян Гарик Альбертович**  
Ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава, доктор медицинских наук. Член правления **Российского общества онкомаммологов**



**Апанасевич Владимир Иосифович**  
Главный врач Санкт-Петербургского Государственного Учреждения Здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер». Доктор медицинских наук. Заслуженный врач РФ. Зав. кафедрой онкологии факультета последипломного образования ГМУ им. акад. И.П. Павлова. Председатель регионального отделения **Российского общества онкомаммологов** Приморского края



**Демидов Сергей Михайлович**  
Доктор медицинских наук, заведующим кафедрой онкологии и медицинской радиологии. Член **Российского общества онкомаммологов**



**Артамонова Елена Владимировна**  
Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств РОНЦ им. Н.Н.Блохина МЗ РФ. Член **Российского общества онкомаммологов**



**Ермошchenkova Мария Владимировна**  
К.м.н, научный сотрудник Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена. Член **Российского общества онкомаммологов**



**Бесова Наталья Сергеевна**  
Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ Российского онкологического центра им. Н. Н. Блохина МЗ РФ. Член **Российского общества онкомаммологов**



**Зикирхаджаев Азиз Дильшодович**  
Доктор медицинских наук, заведующий отделением опухолей молочной железы, ведущий научный сотрудник ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" МЗ РФ, профессор кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Член **Российского общества онкомаммологов**



**Бжок Алла Александровна (Ученый секретарь ROOM)**  
Доктор медицинских наук, онколог высшей квалификационной категории, пластический хирург. Ученый секретарь **Российского общества онкомаммологов**



**Захарова Наталья Александровна**  
Доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии. Член **Российского общества онкомаммологов**



**Владимиров Владимир Иванович**  
Доктор медицинских наук, профессор. Член **Российского общества онкомаммологов**



**Исмагилов Артур Халитович**  
Доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и хирургии КГМА, ведущий научный сотрудник отдела реконструктивной хирургии Приволжского филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ. Член **Российского общества онкомаммологов**



**Возный Эдуард Кузьмич**  
Заведующий отделением химиотерапии ГКБ №57, президент московского общества химиотерапевтов. Член **Российского общества онкомаммологов**



**Константинова Мария Михайловна**  
доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по лечебной работе, главный врач ФГБУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневского». Член **Российского общества онкомаммологов**

**Корытова Луиза Ибрагимовна**

Заслуженный деятель науки, доктор медицинских наук, профессор.  
Член правления **Российского общества онкомаммологов**

**Переводчикова Наталия Иннокентьевна**

Профессор, доктор медицинских наук – является ведущим научным сотрудником отделения химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина». Член **Российского общества онкомаммологов**

**Криворотко Петр Владимирович**

доктор медицинских наук, заведующий отделением опухолей молочной железы, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, профессор кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Пожарисский Казимир Марианович**

Зав. лабораторией, профессор, доктор медицинских наук, академик РАЕН, член международной академии патологии. Член правления **Российского общества онкомаммологов**

**Кудайбергенова Асель Галимовна**

К.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической цитологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Портной Сергей Михайлович**

Ведущий научный сотрудник Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина МЗ РФ

**Лазарев Александр Федорович**

Главный врач КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», директор Алтайского филиала ФГБУ РОНЦ им.Н.Н. Блохина МЗ РФ, заведующий кафедрой онкологии ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет». Член **Российского общества онкомаммологов**

**Савёлов Никита Александрович**

К.м.н., ведущий специалист по ИГХ и ISH диагностике патологоанатомического отделения ГАУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» ДЗМ. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Летягин Виктор Павлович**

Профессор, главный научный сотрудник этого хирургическим отделением опухолей молочных желез. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Семиглазов Владислав Владимирович**

Доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Манзюк Людмила Валентиновна**

Доктор медицинских наук, профессор. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Семиглазова Татьяна Юрьевна**

Старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздравсоцразвития, доцент кафедры Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, врач высшей категории, кандидат медицинских наук. Член правления **Российского общества онкомаммологов**

**Манихас Алексей Георгиевич**

Доктор медицинских наук, врач первой категории, хирург, онколог, заведующего 1 хирургическим (маммологическим) отделением СПб ГУЗ ГКОД. Член правления Санкт-Петербургского регионального отделения **Российского общества онкомаммологов**

**Слонимская Елена Михайловна**

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения общей онкологии НИИ онкологии СО РАМН, профессор кафедры онкологии Сибирского Государственного медицинского университета, Заслуженный врач РФ. Член правления Томского регионального отделения **Российского общества онкомаммологов**

**Маслюкова Елизавета Александровна**

К.м.н., научный сотрудник отделения лучевой терапии онкологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», врач-радиотерапевт. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Строяковский Даниил Львович**

К.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением МГОБ №62. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Орлова Рашида Вахидовна**

Доктора медицинских наук, профессор кафедры онкологии Медицинской Академии последипломного образования, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом клинической онкологии медицинского факультета СПбГУ, ведущий научный сотрудник ФГУ Российского научного центра радиологии и хирургических технологий. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Топузов Эльдар Эскендерович**

доктора медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Член **Российского общества онкомаммологов**



**Трофимова Оксана Петровна**

Доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ. Член **Российского общества онкомаммологов**



**Шатова Юлиана Сергеевна**

Ведущий научный сотрудник ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, отделение опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №1, Председатель регионального отделения **Российского общества онкомаммологов** Ростовской области



**Хайленко Виктор Алексеевич**

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой онкологии Факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета. Член **Российского общества онкомаммологов**



**Шинкарев Сергей Алексеевич**

Доктор медицинских наук. Член **Российского общества онкомаммологов**



**Чагунава Олег Леонтьевич**

Главный врач Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, кандидат медицинских наук, врач-хирург, онколог-маммолог. Член **Российского общества онкомаммологов**



Прежде, чем обсуждать диагностику, лечение и профилактику фебрильной нейтропении следует четко представлять, что означают термины «фебрильная нейтропения» и «фебрильная лихорадка».

Фебрильная нейтропения (ФН) определяется как снижение абсолютного числа нейтрофилов  $\leq 0.5 \times 10^9/\text{л}$  (или  $\leq 1.0 \times 10^9/\text{л}$  с ожидаемым дальнейшим снижением в течение ближайших 48 часов менее  $\leq 0.5 \times 10^9/\text{л}$ ) в сочетании с фебрильной лихорадкой (NCCN Guidelines, v 2.2016).

Понятие фебрильной лихорадки включает повышение температуры, измеренной в ротовой полости,  $\geq 38.3^\circ\text{C}$ — $38.5^\circ\text{C}$  однократно или  $\geq 38.00^\circ\text{C}$  более двух раз на протяжении 12 часов (Infectious Diseases Society of America, IDSA). При измерении температуры в подмышечной области указанные значения должны быть скорректированы путем вычитания  $0.4^\circ\text{C}$ .

Несмотря на возможность предупреждения и лечения, ФН является одним из наиболее серьезных и угрожающих жизни осложнений лекарственной терапии злокачественных опухолей.

На протяжении последних лет частота летальных исходов из-за развития ФН неуклонно уменьшается, но все же остается весьма значительной, достигая 11 % при ряде гематобластозов и 5 % при терапии больных с солидными опухолями. У пациентов с доказанной бактериемией, вызванной грамотрицательной флорой, частота летальных исходов достигает 18 %. Наиболее неблагоприятный прогноз отмечается при бактериемиях, вызванных *P. Aeruginosa* (с летальностью до 31 %).

Развитие ФН является неблагоприятным фактором, снижающим эффективность лекарственной терапии, вследствие необходимости увеличения интервала между циклами, редукции дозы цитостатика или его отмены. Кроме того, лечение угрожающего жизни осложнения нередко требует существенных финансовых затрат.

### **Возбудители инфекции у больных с ФН**

Наиболее частыми возбудителями инфекции у больных с ФН являются бактерии (70–90 %), значительно реже грибы (5–20 %) и вирусы (2–5 %). В последние десятилетия вследствие активного профилактического применения антибиотиков при возникновении ФН изменилось соотношение между частотой бактериемий, вызванных грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами. Если до эры профилактического назначения антибиотиков при исследовании гемокультуры с одинаковой частотой выявляли как грамположительную, так и грамотрицательную флору, то в последние годы отмечается существенный рост частоты бактериемий, обусловленной грамположительными микроорганизмами (75 % против 25 %).

Отчетливо прослеживается и тенденция увеличения частоты резистентной к стандартной антибактериальной терапии нозокомиальной инфекции, к которой относят метициллинрезистентные *Staph. aureus* (MRSA), метициллинрезистентные коагулазонегативные стафилококки (MR-CNS), синегнойная палочка (*P. aeruginosa*), мультирезистентная грамотрицательная микрофлора (*Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp.).

Основными возбудителями грибковой инфекции у больных с ФН являются *Candida* spp. и *Aspergillus*. Как правило, грибковая инфекция маскируется бактериальной и клинически проявляется персистирующей лихорадкой, сохраняющейся после завершения антибактериальной терапии.

### **Группы риска больных с ФН**

Ряд неблагоприятных факторов повышает риск возникновения ФН и тяжелых инфекционных осложнений у пациентов, получающих противоопухолевую терапию.

К неблагоприятным факторам относят:

- возраст  $\geq 65$  лет,
- среднетяжелое состояние больного,
- ранее проведенную лучевую терапию и/или химиотерапию,
- метастатическое поражение костного мозга, нарушение функции печени и почек, ФН или инфекционные осложнения в анамнезе.

Международной Ассоциацией по поддерживающей терапии (Multinational Association for Supportive Care, MASCC, 1999) разработана шкала оценки риска развития серьезных осложнений и летальных исходов. Использование шкалы позволяет клиницисту своевременно оценить риск развития тяжелых инфекционных осложнений (табл. 1).

В группу низкого риска осложнений ФН относят пациентов с суммой баллов  $\geq 21$ . Частота серьезных осложнений у больных с ФН низкого риска не превышает 5–6 %, смертность — 1–3 %. В большинстве наблюдений (60–70 %) у пациентов регистрируют фебрильную лихорадку неясного генеза, без клинического и микробиологического подтверждения инфекции, а частота бактериемии или сепсиса не превышает 5–10 %.

К группе высокого риска относят пациентов с суммой баллов  $\leq 15$ . Летальность больных в этой группе достигает 36 %. В группе высокого риска в 25–35 % наблюдений инфекцию подтверждают при проведении микробиологического исследования, в 40–50 % — генез лихорадки остается неясен.

### **Обследование больных с ФН**

Обследованию больного с ФН должен предшествовать тщательный сбор анамнеза, включающий данные о ранее проведенной лекарственной терапии,

**Таблица 1. Шкала оценки риска тяжелой инфекции при возникновении фебрильной лихорадки (MASCC)**

Характеристика	Баллы
<b>Распространенность опухолевого процесса</b>	
Отсутствие или слабо выраженные симптомы	5
Умеренно выраженные симптомы	3
Выраженные симптомы	0
Отсутствие гипотензии (систолическое АД $\geq 90$ мм рт. ст.)	5
Отсутствие хронической обструктивной болезни легких	4
Солидная опухоль/лимфома без предшествующей грибковой инфекции	4
Отсутствие дегидратации	3
Пребывание вне стационара на момент начала лихорадки	3
Возраст $\leq 60$ лет	2

цитостатической терапии, хирургических вмешательствах, назначении антибиотиков с профилактической целью, сопутствующей терапии кортикостероидами, аллергических реакциях и т. п.

Важно помнить, что у ряда больных, как правило, преклонного и старческого возраста, или длительно получавших кортикостероиды, могут быть минимальные, «стертые» симптомы инфекции. Единственными проявлениями тяжелого инфекционного процесса могут быть ухудшение самочувствия, слабость, гипотензия, озноб или субфебрильная лихорадка. У ряда пациентов температура может не превышать нормальных значений, что значительно затрудняет своевременную диагностику угрожающего жизни осложнения.

Физикальный осмотр больного с ФН проводится с особой тщательностью для выявления потенциальных очагов инфекции. Прежде всего, необходимо внимательно осмотреть кожные покровы и слизистые оболочки, включая область промежности, ЛОР-органы, дыхательной и пищеварительной систем, кожу в области установки периферического или центрального венозного катетера и т. п.).

Комплекс обязательных лабораторных тестов предусматривает выполнение как рутинных исследований, а именно клинического анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимического анализа (с оценкой функции печени и почек, уровня С-реактивного белка), коагулограммы, общего анализа мочи с микроскопией осадка, так и микробиологических тестов. К последним относят бактериологическое исследование различных биологических сред (кровь, моча, мокрота, каловые массы, отделяемое

из зева, носа, раневых и язвенных поверхностей и т. п.), посевы из катетеров и дренажей, полученные до начала эмпирической антибактериальной терапии.

Важно знать и соблюдать правила забора материала, в частности помнить, что для адекватного исследования гемокультуры необходима оценка как минимум двух образцов венозной крови, полученных соответственно из катетера и периферической вены.

К необходимым инструментальным обследованиям относят рентгенографию органов грудной клетки и, при сохранении лихорадки более 72 часов, КТ органов грудной клетки.

В зависимости от клинических симптомов проводят поиск вероятных очагов инфекционного процесса в околоносовых и лобных пазухах, органах брюшной полости и малого таза т. д. и, соответственно, выполняют ультразвуковое или рентгенологическое обследование.

### **Лечение больных с ФН низкого риска**

К этой группе, как правило, относят больных с солидными опухолями, получающих стандартные режимы цитостатической терапии и не имеющих очагов инфекции или симптомов сепсиса к моменту развития ФН.

В специализированных онкологических медицинских центрах в РФ и за рубежом рутинной практикой в отношении данной категории больных является проведение эмпирической антибактериальной терапии в амбулаторных условиях. Подобный подход имеет ряд преимуществ, обусловленных в первую очередь уменьшением риска госпитальной инфекции и, соответственно, более низкой стоимостью лечения. Важно подчеркнуть, что амбулаторное лечение пациентов возможно только при условии обеспечения круглосуточного медицинского наблюдения и возможности срочного (в течение 1 часа) получения специализированной медицинской помощи.

При этом пациент должен быть социально адаптирован, со стабильной гемодинамикой, не иметь симптомов полиорганной недостаточности, тошноты и рвоты, и постоянного центрального венозного катетера.

После проведения всего комплекса необходимых диагностических процедур (см. выше) и подтверждения низкого риска ФН врач назначает соответствующую антибактериальную терапию с четким указанием лекарственного препарата, его разовой и суточной дозы, режима и пути введения. производится выбор антибактериальных препаратов и способ их введения (внутривенный, пероральный).

Крайне желательно динамическое наблюдение и оценка состояния больного в период от 2 до 12 часов после начала антибактериальной терапии. Такая тактика позволит оценить переносимость лекарственной терапии и обучить пациента правильному соблюдению рекомендаций.



В дальнейшем пациент сможет продолжить проведение антибактериальной терапии, как внутривенной, так и пероральной, в амбулаторных условиях. При этом в течение первых 72 часов необходим ежедневный физикальный осмотр больного, оценка эффективности и токсичности антимикробной терапии.

Показанием для госпитализации являются: ухудшение состояния, появление новых симптомов инфекционного процесса, сохранение фебрильной лихорадки в течение 3–5 суток, осложнения антибактериальной терапии, необходимость смены антибиотиков в зависимости от результатов микробиологических тестов и т. п.

Терапией выбора у больных с ФН низкого риска является пероральная эмпирическая антибактериальная терапия с использованием комбинации фторхинолона (ципрофлоксацин 500–750 мг, внутрь, 2 раза в сутки) и  $\beta$ -лактамного антибиотика (амоксациллин/клавуланат 1000 мг, внутрь, 2 раза в сутки) (при условии отсутствия профилактического применения фторхинолонов). Большинство экспертов NCCN при отсутствии фебрильной лихорадки в течение 48 часов рекомендуют ранний перевод больного с внутривенного способа введения антибактериальных препаратов на пероральные лекарственные формы.

### Лечение больных с ФН высокого риска

В случае определения у больного индекса риска по шкале MASCC < 21 балла необходимо учитывать наличие и ряда других неблагоприятных факторов, к которым относят: ожидаемая длительность нейтропении  $\leq 0.1 \times 10^9/\text{л}$  более 7 дней; нестабильность гемодинамики, мукозит 3–4 степени, боли в животе, тошнота и/или рвота, диарея, пневмония, сопутствующие хронические заболевания органов дыхания, катетер-ассоциированная инфекция, печеночная (АЛТ и/или АСТ  $\geq 5 \times \text{ВГН}$ ) или почечная (клиренс креатинина < 30 мл/мин) недостаточность.

Выявление у больного с ФН вышеперечисленных клинических признаков свидетельствует о крайне высоком риске прогрессирования инфекционного процесса и является основанием для экстренной госпитализации и неотложного начала эмпирической антибактериальной терапии.

Выбор эмпирической антибактериальной терапии

Экстренная антибактериальная терапия больных с ФН высокого риска практически во всех случаях носит эмпирический, а не этиотропный характер. Современные диагностические тесты не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для выявления возбудителя инфекции в короткий срок, в то время как своевременное антибактериальное лечение должно начинаться при первом же, и, как правило, единственном симптоме инфекционного процесса — лихорадке.

**Таблица 2.** Антибиотики, применяемые в эмпирической антибактериальной терапии ФН в монотерапии и в комбинированной терапии

Препарат	Доза
Цефтазидим	2.0 г 3 раза в сутки, внутривенно
Цефепим	2.0 г 3 раза в сутки, внутривенно (предпочтительнее) или внутримышечно
Пиперацillin/тазобактам	4.5 г 3 раза в сутки, внутривенно медленно струйно (в течение 3–5 мин) или капельно (в течение не менее 20–30 мин).
Имипенем	1.0 г 3 раза в сутки, внутривенно, капельно или внутримышечно
Меронем	1.0 г 3 раза в сутки, внутривенно

В первой линии эмпирической антибактериальной терапии применяются  $\beta$ -лактамные антибиотики, обладающие антисинегнойной активностью: цефалоспорины III–IV поколения (цефепим, цефтазидим), имипенем, меронем и пиперацillin/тазобактам.

Перечисленные препараты могут назначаться как в монотерапии, так и в комбинации с другими антибиотиками. Так, при наличии у больного пневмонии, сепсиса или септического шока, вероятности или наличия инфекции, вызванной синегнойной палочкой (*P. aeruginosa*) или резистентной грамотрицательной микрофлорой, показано добавление к  $\beta$ -лактамным антибиотикам аминогликозидов (амикацин, тобрамицин).

Показаниями для назначения гликопептида (ванкомицин) являются результаты посева крови с выделением грамположительных микроорганизмов, нестабильность гемодинамики, сепсис, септический шок, инфекции кожи и мягких тканей, пневмония, подозрение или наличие катетер-ассоциированной инфекции. Следует помнить о возможных осложнениях ванкомицина, в первую очередь — нефротоксичности.

**Таблица 3.** Антибиотики, применяемые в эмпирической антибактериальной терапии ФН только в комбинированной терапии с  $\beta$ -лактамными антибиотиками

Препарат	Доза
Амикацин	5 мг/кг веса в сутки, внутривенно (струйно или капельно) или внутримышечно
Тобрамицин	5 мг/кг веса в сутки, внутривенно, капельно или внутримышечно
Ванкомицин	1.0 г 2 раза в сутки, внутривенно, капельно, не менее 60 минут.
Ципрофлоксацин	по 400 мг 3 раза в сутки, внутривенно

### Выбор эмпирической антифунгальной терапии

Показанием к назначению эмпирической антифунгальной терапии является персистирующая фебрильная лихорадка в течение  $\geq 4$  дней на фоне нейтропении  $\leq 0.5 \times 10^9/\text{л}$ , несмотря на применение антибактериальных препаратов. Больные, нуждающиеся в противогрибковой терапии, как правило, относятся к группе высокого риска развития инвазивного микоза, имеют симптомы инфекции слизистых оболочек, легких или дыхательных путей. Препаратами выбора являются азолы (флуконазол, вориконазол) и эхинокандины (каспофунгин, микафунгин). При определении резистентности грибковой флоры рекомендовано назначение амфотерицина В (предпочтительнее — в липидной форме). Продолжительность противогрибковой терапии при стабильном состоянии больного и отсутствии очагов инфекции по данным инструментального обследования, как правило, составляет 2 недели.

Препарат	Доза
Флуконазол	800 мг/сутки в 1-ый день, далее по 400 мг/сутки внутривенно, капельно
Вориконазол	400 мг 2 раза в сутки в 1-ый день, далее по 4 мг/кг 2 раза в сутки, внутривенно, капельно
Каспофунгин	70 мг/сутки в 1-ый день, далее по 50 мг/сутки, внутривенно, капельно
Микафунгин	100 мг/сутки, внутривенно, капельно
Амфотерицин В	0.6–1.0 мг/кг/сутки (при кандидозе), 1–1.2 мг/кг/сутки (при аспергиллезе), внутривенно, капельно, в течение 3–6 часов
Липосомальный амфотерицин В	3–5 мг/кг/сутки, внутривенно

### Оценка эффективности эмпирической антибактериальной терапии

При проведении эмпирической антибактериальной терапии необходим ежедневный мониторинг ее эффективности наряду с оценкой состояния больного (динамика температуры, клинической симптоматики, лабораторных тестов). Частота наблюдения определяется тяжестью состояния пациента. В случае тяжелого состояния пациента она должна осуществляться каждые 2–4 часа, а в случае необходимости — чаще. Динамическое наблюдение проводится до нормализации температуры и повышения уровня нейтрофилов  $\geq 0.5 \times 10^9/\text{л}$ . Как правило, у больных солидными опухолями, получающими адекватную эмпирическую антибактериальную терапию, длительность лихорадочного периода составляет от 2 до 7 дней (в среднем 5 дней). Оценка эффективности антибактериальной терапии должна осуществляться через 24–72 часа от ее начала.

Эффективная антибактериальная терапия обеспечивает снижение и нормализацию температуры, уменьшение клинической симптоматики и стабилизацию гемодинамики. В этом случае рекомендуется продолжение приема антибиотиков в течение  $\geq 7$  суток или до клинического выздоровления больного и сохранения уровня нейтрофилов  $\geq 0.5 \times 10^9/\text{л}$  на протяжении  $\geq 48$  часов. Если возбудитель инфекционного процесса идентифицирован, лечение проводят с учетом данных бактериологического исследования. Если возбудитель не выявлен, допустимо изменение режима терапии, а именно — отмена аминогликозидов.

При сохранении лихорадки  $\geq 72$  часов лечебная тактика различается:

1. При стабильном состоянии больного и ожидаемом повышении уровня нейтрофилов  $\geq 0.5 \times 10^9/\text{л}$  в течение ближайших 5 суток целесообразно продолжение первой линии эмпирической антибактериальной терапии;

2. При прогрессировании инфекционного процесса (появлении новых симптомов (пневмония, синуситы, мукозиты, катетер-ассоциированная инфекция и т. п.) и/или получении новых данных бактериологического исследования) — эскалация первой линии эмпирической антибактериальной терапии или смена антибиотиков;

3. При сохранении фебрильной лихорадки  $\geq 4$ –6 суток, ожидаемом сохранении глубокой нейтропении  $\geq 5$ –7 суток, а также при необходимости терапии кортикостероидами — назначение противогрибкового (антифунгального) лечения.

В случае персистенции фебрильной лихорадки необходимо повторное комплексное обследование больного (рентгенологические, микробиологические исследования).

### Длительность антибактериальной терапии

Длительность эмпирической антибактериальной терапии зависит от состояния больного, динамики уровня нейтрофилов, идентификации возбудителя, локализации инфекции, результатов бактериологического исследования, степени риска развития тяжелого инфекционного процесса и т. п.

1. Если через 72 часа от начала эмпирической антибактериальной терапии состояние больного оценивается как удовлетворительное, отмечаются повышение уровня нейтрофилов  $\geq 0.5 \times 10^9/\text{л}$  и нормализация температуры в течение 2 суток, а также отсутствуют данные о наличии инфекции, введение антибиотиков может быть завершено. Однако продолжение динамического наблюдения за больным до восстановления уровня нейтрофилов является обязательным. В случае повторного повышения температуры и/или появления других признаков инфекционного процесса необходимо срочное возобновление антибактериальной терапии.

2. Больных с длительной, в том числе интермиттирующей, фебрильной лихорадкой, нестабильной гемодинамикой, нарушениями функции внутренних органов, сохранением или нарастанием симптомов инфекции, персистенцией документированной инфекции и глубокой нейтропенией ( $\leq 0.1 \times 10^9/\text{л}$ ) относят к группе высокого риска летального исхода. Необходимо коррекция антибактериальной терапии (как правило, ее расширение/эскалация с включением препаратов, направленных на *P. aeruginosa*, анаэробную флору и резистентные штаммы грамположительной и грамотрицательной флоры), а также начало антифунгальной терапии в связи с высоким риском развития грибковой инфекции (*Candida*, *Aspergillus*).

Эксперты NCCN рекомендуют обсуждать сложные вопросы коррекции антимикробной терапии с соответствующими специалистами (клинический фармаколог, инфекционист). В отношении данной категории больных необходимо обсуждение наличия показаний к назначению колониестимулирующих факторов (КСФ).

3. При документированной инфекции на фоне нейтропении антибактериальная терапия проводится до эрадикации возбудителя и/или разрешения симптомов, в т. ч. лихорадки. Продолжительность лечения определяется локализацией инфекционного процесса и результатами бактериологических посевов крови (табл. 4).

**Таблица 4.** Длительность антимикробной терапии при документированной инфекции

Вид инфекции	Длительность антимикробной терапии
Инфекция кожи и мягких тканей	7–14 дней
Пневмония	10–21 день
Придаточные пазухи	10–21 день
Бактериемия	10–14 дней (не менее 14 дней после последнего отрицательного посева крови при выявлении <i>Staph. aureus</i> )
Кандидемия	не менее 14 дней после последнего отрицательного посева крови

## Назначение колониестимулирующих факторов (КСФ) для лечения и профилактики ФН

В соответствии с современными рекомендациями (NCCN, ESMO, руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний: Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой, 2015 года) для профилактики и лечения ФН применяются гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ), такие как филграстим (негликозилированный Г-КСФ), ленограстим (гликозилированный Г-КСФ), пэгфилграстим (пэглилированный филграстим), липэгфилграстим (гликозилированный ипэглилированный филграстим).

Рутинное назначение КСФ при неосложненном течении ФН не показано. Рекомендовано применение КСФ у больных с ФН, относящихся к группе высокого риска осложнений и летального исхода, при развитии таких патологических состояниях, как

- гипотония;
- сепсис;
- пневмония;
- инвазивная грибковая инфекция;
- глубокая нейтропения ( $\leq 0.1 \times 10^9/\text{л}$ );
- ожидаемая длительность нейтропении  $\geq 7$  суток.

К дополнительным показаниям для назначения КСФ относятся возраст старше 65 лет, экстренная госпитализация по поводу нейтропенической лихорадки, развившейся в амбулаторных условиях, а также наличие эпизодов ФН в анамнезе.

С целью первичной профилактики ФН КСФ применяются при проведении режимов полихимиотерапии, сопровождающихся риском развития ФН  $\geq 20\%$  (при лечении рака молочной железы — комбинации ТАС и АС/Т). Первичная профилактика фебрильной нейтропении проводится через 24–48 или 72 часа после проведения химиотерапии.

Показаниями для вторичной профилактики ФН являются высокий риск развития угрожающей жизни инфекции при проведении очередного цикла химиотерапии, крайняя нежелательность редукции доз препаратов и нарушения режима введения цитостатиков и, как следствие, уменьшение эффективности лекарственной терапии.

Вторичная профилактика ФН обычно проводится на последующих циклах химиотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Петухова И.Н., Дмитриева Н.В., Варлан Г.В. Лечение и профилактика фебрильной нейтропении (гл. 14). В кн.: Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний: Под ред. Н.И.Переводчиковой, В.А. Горбуновой, 4-е изд.

М.: Практическая медицина, 2015: 612 – 633  
 2. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections (v. 2.2016).

3. De Naurois J., Novitzky-Basso I., Gill M.J., et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann of Oncol 2010, 21 (5), p. 252–256