

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| Авторский коллектив | 5 |
| Список сокращений и условных обозначений | 7 |
| Введение | 8 |
| Эпидемиология и этиология инфекционных осложнений | 9 |
| Отдельные нозокомиальные патогены и принципы терапии | 10 |
| Диагностика и общие принципы лечения инфекционных осложнений | 16 |
| Факторы риска полирезистентных бактерий и грибов | 19 |
| Факторы риска тяжелого течения инфекционного процесса | 21 |
| Фебрильная нейтропения | 23 |
| Определение | 23 |
| Факторы риска | 23 |
| Диагностика | 28 |
| Лечение | 28 |
| Профилактика | 32 |
| Катетер-ассоциированные инфекции кровотока | 32 |
| Определение | 33 |
| Причины возникновения | 35 |
| Диагностика | 37 |
| Контроль над очагом инфекции | 39 |
| «Спасение» катетера | 40 |
| Профилактика | 43 |
| Лечение | 43 |
| Нозокомиальная пневмония | 50 |
| Определение | 50 |
| Классификация | 51 |
| Источники инфицирования | 51 |
| Этиология | 52 |
| Дифференциальная диагностика | 53 |
| Вентилятор-ассоциированные пневмонии | 56 |
| Патогенез | 56 |
| Эндогенные источники | 57 |
| Экзогенные источники | 58 |

| | |
|--|----|
| Клиническая картина | 58 |
| Диагностика | 58 |
| Качество микробиологического исследования материала | 59 |
| Лечение | 60 |
| Орофарингеальный мукозит | 63 |
| Определение | 63 |
| Этиология и факторы риска | 63 |
| Критерии тяжести орофарингеального мукозита | 64 |
| Лечение | 65 |
| Нутритивная поддержка при орофарингеальных мукозитах | 66 |
| Тест-проба для оценки моторно-эвакуаторной функции желудка | 67 |
| Профилактика | 69 |
| Синдром диареи | 69 |
| Тифлит и нейтропенический энтероколит | 70 |
| Определение | 70 |
| Этиология | 70 |
| Факторы риска | 70 |
| Клиническая картина | 71 |
| Диагностика | 71 |
| Дифференциальная диагностика | 72 |
| Лечение | 72 |
| Профилактика | 73 |
| Заключение | 75 |
| Литература | 76 |

ВВЕДЕНИЕ

Возникновение и развитие злокачественных опухолей у детей достаточно часто происходит на фоне врожденного или приобретенного иммунодефицита. Персистенция злокачественного опухолевого клона в организме усугубляет иммунодефицит, а проводимое противоопухолевое лекарственное лечение обладает миело- и иммуносупрессивным эффектом. Снижение иммунного потенциала организма повышает вероятность присоединения инфекций, которые могут стать плацдармом возникновения сепсиса и представлять угрозу для жизни пациента со злокачественным новообразованием. Понимание возможности развития инфекционных осложнений, их последствий и влияния на онкологический прогноз заставляет формировать в онкопедиатрических клиниках мультидисциплинарные команды специалистов, включающие детских онкологов-гематологов, реаниматологов, клинических фармакологов, микробиологов.

Подобный принцип ведения тяжелого больного со злокачественной опухолью позволяет своевременно прогнозировать, профилактировать и эффективно бороться с инфекционными осложнениями, сопутствующими основному заболеванию и проводимой противоопухолевой терапии. Комплексная лабораторно-инструментальная диагностика орофарингеального мукозита (ОМ), тифлита, нейтропенического колита, нозокомиальной пневмонии (НП), катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК), фебрильной нейтропении (ФН), рациональное назначение эмпирической и этиотропной антибактериальной и противогрибковой терапии — вот лишь часть задач, которые приходится решать в ежедневной клинической практике команде врачей.

Присоединение инфекционных осложнений на любом этапе противоопухолевого лечения является противопоказанием к химиотерапии, приводит к удлинению межкурсовых интервалов и, как следствие, к ухудшению онкологического прогноза. Вот почему своевременная диагностика инфекционных осложнений и эффективная терапия вносят не меньший вклад в лечение детей со злокачественными новообразованиями, чем достижения химио-, иммуно- и таргетной терапии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Современные достижения высоких показателей выживаемости в онкопедиатрии напрямую связаны с профилактикой и лечением инфекционных осложнений, которые неизбежно возникают у иммунокомпрометированных пациентов во время проведения специального лечения. Наиболее подвержены инфекционным осложнениям дети, страдающие острыми лейкозами, неходжкинскими лимфомами (особенно III–IV стадии), пациенты, получающие лучевую терапию в высоких дозах, реципиенты гемопоэтических стволовых клеток и костного мозга, больные с рецидивами и прогрессией опухолевого процесса. Они представляют собой популяцию пациентов с более высоким риском колонизации и инфицирования микроорганизмами со множественной лекарственной устойчивостью и прежде всего грамотрицательными патогенами, такими как *Enterobacteriales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* (преимущественно *Acinetobacter baumannii*). За последние годы увеличилась доля инфекций, вызванных энтерококками, устойчивыми к ванкомицину (VRE). Наиболее угрожающей выглядит ситуация, когда энтерококки, резистентные к ванкомицину, вызывают инфекцию кровотока и эндокардит.

У детей, получающих химиотерапию по поводу онкологического заболевания, в 36,8% случаев ($p < 0,001$) регистрируется по крайней мере один эпизод инфекционных осложнений, подтвержденный микробиологически. Частота развития инфекционных осложнений у детей с гемобластозами достигает 62,2% ($p < 0,001$) и препятствует дальнейшему проведению противоопухолевой терапии [1].

Инфекции кровотока относятся к тяжелым осложнениям противоопухолевой химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, особенно при наличии устойчивости к антимикробным препаратам. Пациенты с гемобластозами, нейтропенией и инфекцией, вызванной резистентными грамотрицательными бактериями, устойчивыми к более чем трем классам антибиотиков, в значительной степени связаны с более высоким риском госпитализации в отделение интенсивной терапии [2].

Существенный «вклад» в развитие инфекции вносят наличие центрального венозного катетера (ЦВК)/порта (имплантированные устройства) и других медицинских приспособлений, нарушающих анатомическую целостность органов (мочевой катетер, цистостома, трахеостома и т.п.), отягощенный преморбидный фон и низкий нутритивный статус пациента.

Риск развития инфекционных осложнений повышается при снижении абсолютного количества нейтрофилов (АКН) ниже $1 \times 10^9/\text{л}$

и существенно возрастает при снижении АКН ниже $0,5 \times 10^9$ /л. Частота развития жизнеугрожающей инфекции у пациентов с нейтропенией составляет 12,1–63,8%, в том числе бактериальной — 5,3–21,9% случаев. Лабораторное подтверждение инфекционной природы осложнений отмечается у 20–30% детей с ФН.

ОТДЕЛЬНЫЕ НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ ПАТОГЕНЫ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Рациональный выбор эмпирического режима антимикробной терапии невозможен без современных знаний об этиологической структуре инфекций и антибиотикорезистентности возбудителей, которые могут различаться в конкретных клинических ситуациях. Устойчивость к антибиотикам — это всемирная проблема, хотя наблюдаются различия на географическом уровне и на уровне медицинских учреждений. Это явление также затрагивает детей, получающих противоопухолевую химиотерапию или аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [3]. Такие пациенты подвергаются риску получения неадекватной начальной эмпирической терапии ФН с повышенной вероятностью осложненного клинического течения. Знание эпидемиологии антибиотикорезистентных бактериальных инфекций и их последствий у детей с онкологическими заболеваниями и пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток является обязательным для определения наилучших стратегий лечения [2].

С 2005–2006 гг. в России определяется четкая тенденция преобладания среди возбудителей нозокомиальных инфекций грамотрицательной флоры у пациентов как взрослого, так и детского возраста. Ведущими патогенами являются энтеробактерии, на долю которых приходится около 47%, а среди них наиболее часто встречаются *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*, 3-й по частоте выявляемости — *P. aeruginosa*. В период 2019–2021 гг. золотистый стафилококк занял 4-е место, на его долю приходилось не более 7,5%. Также в топ-10 ведущих нозокомиальных патогенов входят *A. baumannii*, *Enterococcus faecalis* и *E. faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacter cloacae* и *Serratia marcescens* (рис. 1) (<https://amrmap.ru/>).

K. pneumoniae становится все более и более устойчивой к антимикробным препаратам. Большую озабоченность вызывает устойчивость к карбапенемам. Центры по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control) определяют карбапенемрезистентные *Enterobacterales* как представителей отряда *Enterobacterales*, устойчивых

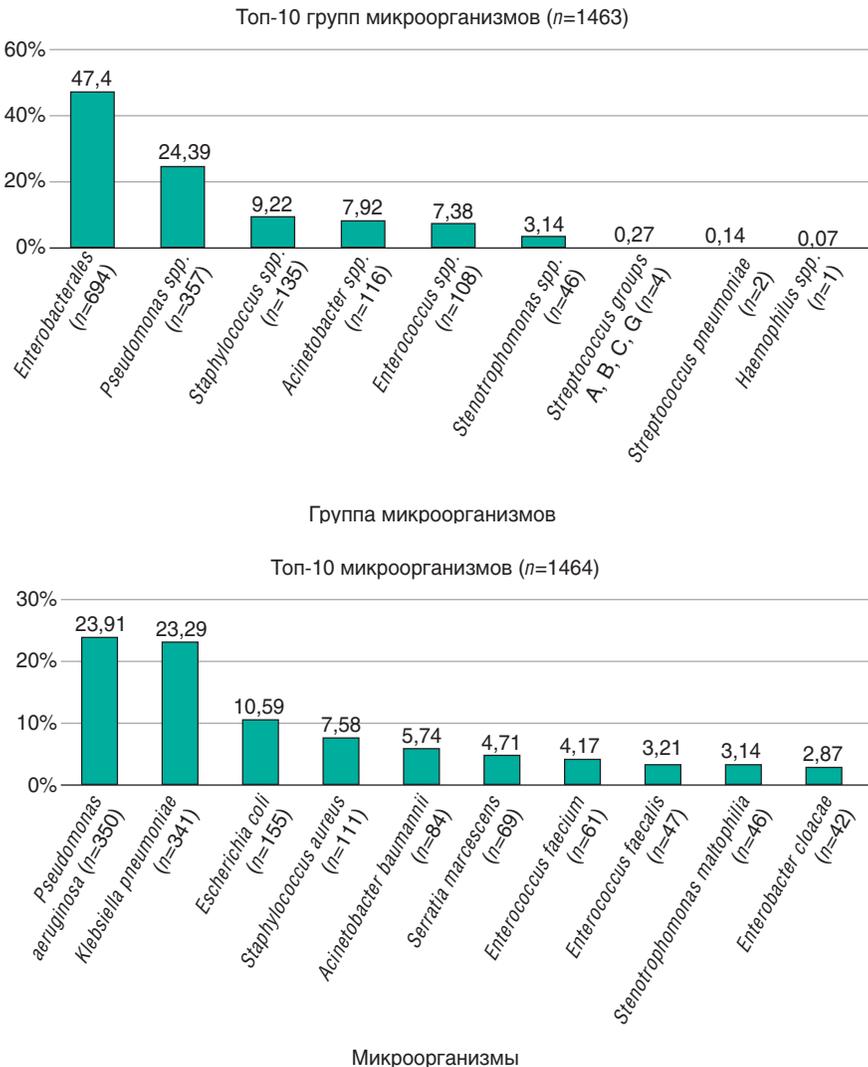


Рис. 1. Ведущие нозокомиальные патогены у пациентов детского возраста (0–18 лет) в России в 2019–2021 гг.

как минимум к одному карбапенему или продуцирующих ферменты карбапенемазы [4]. Механизмы устойчивости *Enterobacterales* к карбапенемам можно разделить на две большие группы: связанные и не связанные с продукцией карбапенемазы.

Резистентность к карбапенемам у *K. pneumoniae* в основном обусловлена наличием гена карбапенемазы (*bla KPC*), гена Нью-Дели металло-β-лактамазы (*bla NDM*) и гена оксациллиназы-48 (*bla OXA-48*). Эти ферменты обычно кодируются мобильными элементами дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) с высокой способностью к распространению [5]. По данным многоцентровых исследований, проводимых НИИАХ/МАКМАХ¹, не только увеличилось количество штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы, но и значительно расширилась палитра выявляемых карбапенемаз. Так, если в 2015–2016 гг. в России были выявлены только два типа карбапенемаз — OXA-48 и NDM, с преимущественным преобладанием OXA-48, что составило 86,75 и 13,25% соответственно (рис. 2), то в 2019–2021 гг. на долю OXA-48 пришлось только 49,33%, увеличилась доля NDM до 20,67%, появилась KPC — 1,33% и ассоциации карбапенемаз — NDM + OXA-48 и KPC + OXA-48 — 23,33 и 5,33% соответственно (рис. 3) (<https://amrmap.ru/>) [6].

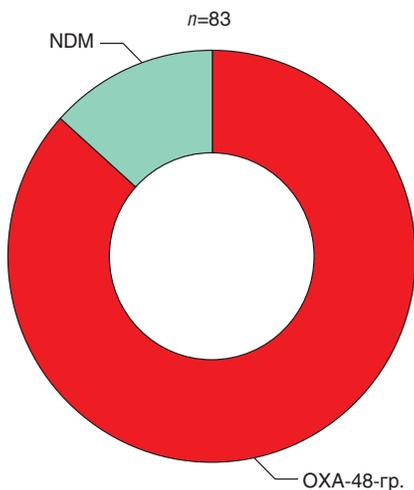


Рис. 2. Выявляемость продукции карбапенемазы у нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* у детей (0–18 лет) в стационарах России в 2015–2016 гг.

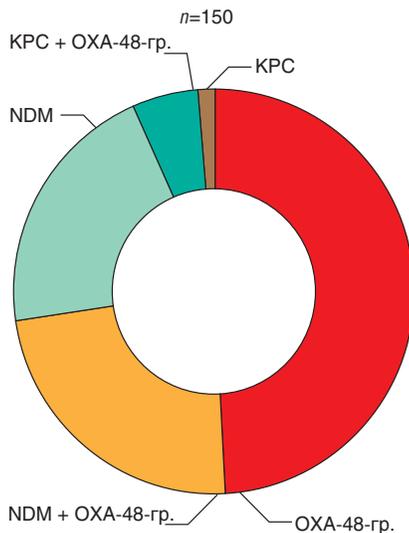


Рис. 3. Выявляемость продукции карбапенемазы у нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* у детей (0–18 лет) в стационарах России в 2019–2021 гг.

¹ НИИАХ — Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии.

МАКМАХ — Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии.

Резистентность к карбапенемам у *Enterobacterales*, не связанная с продукцией карбапенемаз, обычно вызывается продукцией β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и/или β -лактамаз AmpC (AmpC) в сочетании со сниженной экспрессией поринов (например, мутация Ompk35, мутация Ompk36 и т.д.) [7] или гиперэкспрессией эффлюксных насосов (например, эффлюксный насос AcrAB-TolC) [8].

Устойчивая к карбапенемам *K. pneumoniae* в настоящее время стала серьезной угрозой для здравоохранения во всем мире из-за высокой смертности и медицинского бремени [9].

В лечении инфекций, вызванных карбапенемрезистентными энтеробактериями, продуцирующими сериновые карбапенемазы, такие как ОХА-48, КРС и другие, препаратом выбора в современных условиях является цефтазидим + [авибактам].

Цефтазидим + [авибактам] представляет собой комбинацию парентерального цефалоспориногена III поколения — цефтазидима, обладающего антисинегнойной активностью, и нового ингибитора β -лактамаз — авибактама. С 2021 г. препарат разрешен в России для применения у детей от 3 мес и старше по показаниям при осложненной интраабдоминальной инфекции (оИАИ) в комбинации с метронидазолом, осложненных инфекциях мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, госпитальной (в том числе вентилятор-ассоциированной) пневмонии, а также при инфекциях, вызванных аэробными грамотрицательными бактериями у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии.

Цефтазидим + [авибактам] не обладает активностью в отношении энтеробактерий и *P. aeruginosa*, продуцирующих металло- β -лактамазы (М β Л) — VIM, NDM, IMP и других, не имеет активности в отношении анаэробов, грамположительной флоры, *Acinetobacter spp.* и требует комбинации в случае необходимости с препаратами, активными в отношении этих патогенов.

Так, при продукции энтеробактериями металло- β -лактамаз цефтазидим + [авибактам] рекомендуется комбинировать с азтреонамом [10]. Азтреонам обладает активностью в отношении М β Л. В то же время он подвергается гидролизу сериновыми β -лактамазами, такими как БЛРС, AmpC, КРС и ОХА-48 карбапенемазами, что вызывает беспокойство, поскольку плазмиды, содержащие гены М β Л, обычно также содержат гены, кодирующие некоторые из этих β -лактамаз [11]. Авибактам является ингибитором β -лактамаз, который не гидролизует БЛРС, AmpC, КРС или ОХА-48 и, следовательно, преодолевает недостатки азтреонама. Цефтазидим + [авибактам] в данном случае защищает азтреонам от разрушения и дает возможность ему проявить свою активность.