

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 *Enterobacterales*, *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

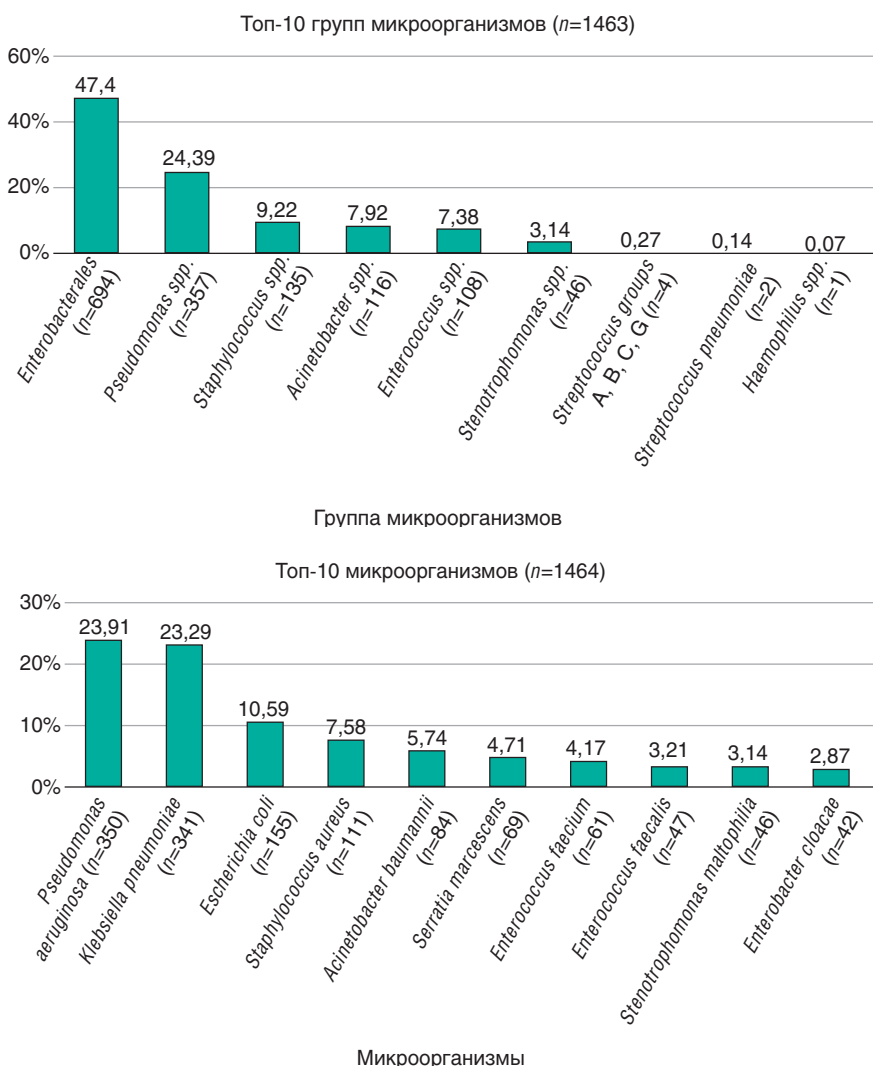


Рис. 1. Ведущие нозокомиальные патогены у пациентов детского возраста (0–18 лет) в России в 2019–2021 гг.

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 карбапенемаз.

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].

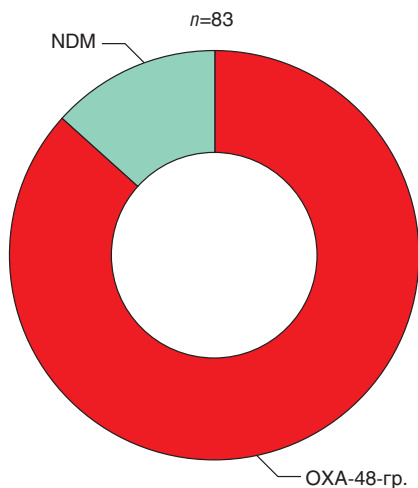


Рис. 2. Выявляемость продукции карбапенемаз у нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* у детей (0–18 лет) в стационарах России в 2015–2016 гг.

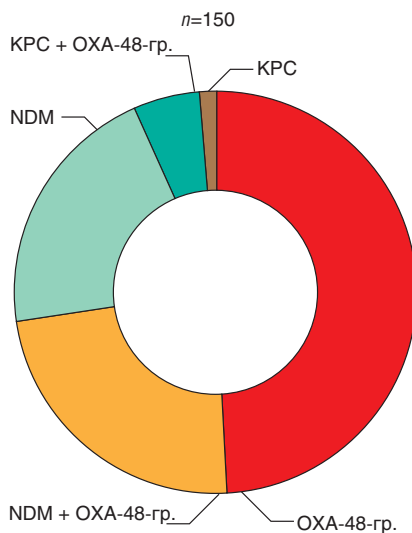


Рис. 3. Выявляемость продукции карбапенемаз у нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* у детей (0–18 лет) в стационарах России в 2019–2021 гг.

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 цефалоспорины 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.