

Раздел VI

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ



Г. А. Клясова

Антимикробная терапия

Руководитель протокола

Г. А. Клясова
тел. +7 (495) 612-5181
klias@blood.ru

Координаторы

Е. Е. Ходунова
тел. +7 (495) 614-9272
hodunova_lena@mail.ru

Е. Е. Трушина
тел. +7 (495) 614-9272
ktrushina@blood.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Частота инфекционных осложнений при цитостатической терапии гемобластозов составляет 80% и более. Основными факторами, определяющими развитие инфекций у иммунокомпрометированных больных, являются нейтропения (глубина, длительность и быстрота развития), нарушения клеточного и гуморального иммунитета, повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта, наличие центрального венозного катетера.

Клинические проявления инфекционного процесса у этой категории пациентов, особенно в период нейтропении, крайне скудные. В 50—70% случаев единственным симптомом бывает повышение температуры. Выявить очаг инфекции удастся не более чем у 30—50% больных, а выделить микроорганизмы из крови или других диагностически значимых биосубстратов — еще реже, в 20—25% случаев.

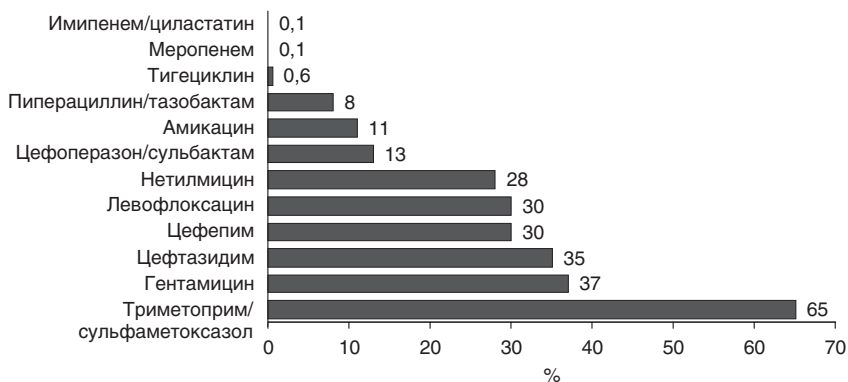
В связи с этим основным принципом терапии инфекционных осложнений у больных с нейтропенией является эмпирический подход к назначению антибактериальных препаратов, когда их применяют при первых признаках инфекции, при лихорадке, до идентификации возбудителей инфекции. В то же время эмпирический подход к назначению антибиотиков является относительным, поскольку выбор антибактериальных препаратов определяется ретроспективным анализом верифицированных возбудителей и их антибиотикочувствительностью. В табл. 1 представлен спектр микроорганизмов, выделенных из крови при сепсисе у больных опухолями системы крови, находящихся на стационарном лечении в гематологических отделениях 7 лечебных учреждений 5 городов России (результаты многоцентрового исследования с 2003 по 2008 г.). Основными возбудителями сепсиса были *Escherichia coli* (17,8%), коагулазанегативные стафилококки (17,4%), *Enterococcus* spp. (10,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (7,6%), *Klebsiella pneumoniae* (8,2%). Видовой спектр микроорганизмов, выделенных в разных клиниках, был сопоставимым. Среди энтеробактерий с высокой частотой встречались штаммы, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС — ферменты резистентности). Продукция БЛРС определялась у 40% штаммов *Escherichia coli* и у 60% штаммов *Klebsiella pneumoniae*. Среди грамотрицательных неферментирующих бактерий отмечена высокая частота полирезистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* (25%), нередко стали такие возбудители, как *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Среди грамположительных бактерий выявлено преобладание *Enterococcus faecium*, оксациллиноустойчивых штаммов (75%) коагулазанегативных стафилококков, оксациллиночувствительных штаммов (74%) золотистого стафилококка. Среди дрожжевых грибов отмечено широкое видовое разнообразие за счет штаммов *Candida non-albicans*.

Результаты определения антибиотикочувствительности микроорганизмов, играющих ведущую роль в этиологии сепсиса, за период с 2003 по 2009 г. представлены на рис. 1—5.

Таблица 1. Спектр микроорганизмов, выделенных из крови при сепсисе у больных гемопозитическими опухолями (n = 1654)

Микроорганизмы	Абсолютное число	Процент
Грамотрицательные бактерии	822	49,7
Бактерии семейства <i>Enterobacteriaceae</i>	544	32,9
<i>Escherichia coli</i>	294	17,8
<i>Klebsiella</i> spp.	135	8,2
<i>Enterobacter</i> spp.	65	3,9
Иные	50	3,0
Неферментирующие бактерии	278	16,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	126	7,6
<i>Acinetobacter</i> spp.	61	3,7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	41	2,5
Иные	50	3,0
Грамположительные бактерии	706	42,7
Коагулазанегативные стафилококки	287	17,4
<i>Enterococcus</i> spp.	171	10,3
Стрептококки группы <i>viridans</i>	98	5,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	89	5,4
Иные	61	3,7
Анаэробные бактерии	3	0,2
<i>Clostridium histoliticum</i>	3	0,2
Грибы	123	7,4

**Рисунок 1.** Резистентность (в %) бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (n = 672). Резистентные штаммы — устойчивые + умеренно устойчивые.

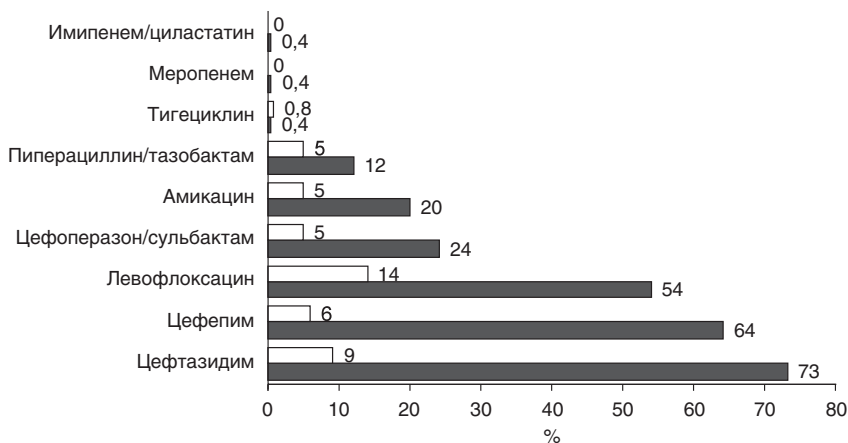


Рисунок 2. Резистентность (в %) бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующих (n = 275, черные столбики) и не продуцирующих БЛРС (n = 397, белые столбики).

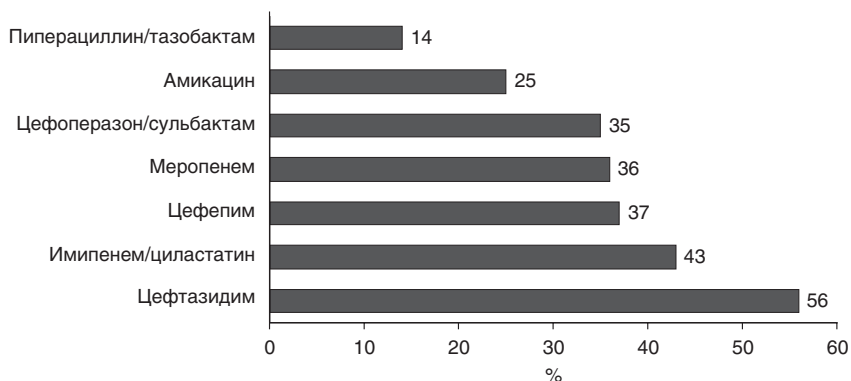


Рисунок 3. Резистентность (в %) *Pseudomonas aeruginosa* (n = 159).

Из β-лактамовых антибиотиков, наиболее широко назначаемых при фебрильной нейтропении, минимальная резистентность была выявлена к пиперациллину/тазобактаму (Тазоцин) и цефоперазону/сульбактаму (Сульперазон). Доля штаммов энтеробактерий, не чувствительных к цефепиму, достигала 30%. Пиперациллин/тазобактам и цефоперазон/сульбактам в отличие от цефепима проявляли активность в отношении энтеробактерий, продуцирующих БЛРС. Штаммы *Pseudomonas aeruginosa* проявляли минимальную резистентность (14%) к пиперацил-

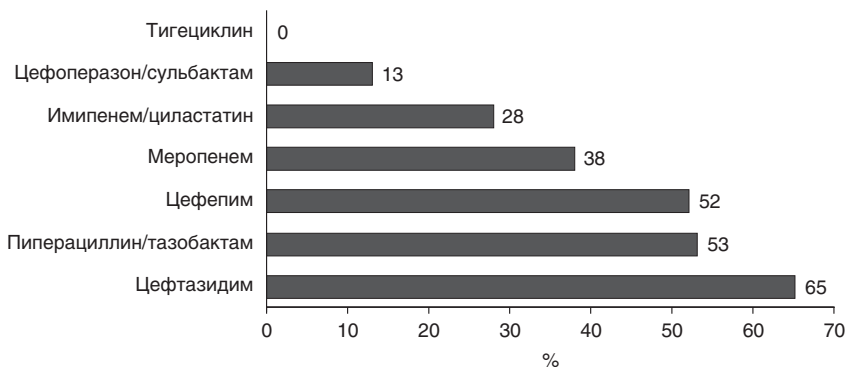


Рисунок 4. Резистентность (в %) *Acinetobacter* spp. (n = 79).

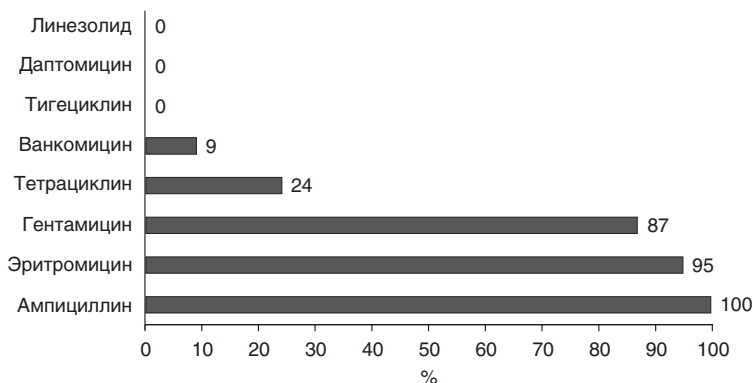


Рисунок 5. Резистентность (в %) *Enterococcus faecium* (n = 150).

лину/тазобактаму, а в отношении штаммов *Acinetobacter* spp. был активен цефоперазон/сульбактам. В отношении энтеробактерий наиболее активными оказались антипсевдомонадные карбапенемы и тигециклин. Перекрестная резистентность между карбапенемами и тигециклином у бактерий не выявлена. Все штаммы *Pseudomonas aeruginosa* были чувствительны к полимиксину. Отмечена максимальная активность тигециклина в отношении *Acinetobacter* spp. К триметоприму/сульфаметоксазолу выявлена высокая резистентность (65%) у энтеробактерий.

Выделены штаммы *Enterococcus faecium* (9%), устойчивые к ванкомицину. Абсолютная активность в отношении грамположительных бактерий выявлена у линезолида (Зивокс), даптомицина (Кубицин), тигециклина (Тигацил).

Диагностические исследования, проводимые при лихорадке у больных гемобластозами

Во всех случаях инфекционного процесса следует активно проводить диагностику, направленную на выявление как очагов инфекции, так и этиологических агентов.

При подозрении на инфекцию образцы клинического материала от больных должны быть взяты незамедлительно. Особо следует подчеркнуть необходимость более пристального внимания и проведения более тщательных микробиологических исследований у больных, принимающих глюкокортикоиды, и у лиц пожилого возраста. У этой группы пациентов септицемия может протекать вообще без температуры, что бывает у 70% тяжелобольных в возрасте от 66 лет и старше, или лихорадка может быть лишь субфебрильной.

Ежедневный внимательный осмотр пациента

При нейтропении ежедневно проводят тщательный осмотр пациента, который наряду с обычными терапевтическими стандартами обследования больных включает следующие подходы.

- Активный опрос больного относительно возможных симптомов инфекции, включая наличие болей по ходу пищевода, в промежности.
- Ежедневный осмотр слизистой оболочки полости рта при нейтропении, особенно периодонта. Обращают внимание на рыхлость, отек слизистой оболочки (мукозит), наличие налетов, язв.
- Осмотр кожи в отношении возможного появления септикопиемических очагов при лихорадке, даже в отсутствие жалоб больного. При лечении глюкокортикоидами септикопиемические очаги могут быть и при нормальной температуре.
- Осмотр места установки венозного катетера.
- Внимательная аускультация грудной клетки. Жесткое дыхание в отсутствие хрипов, минимальное количество влажных хрипов на ограниченном участке могут быть начальным проявлением пневмонии.
- Тщательная пальпация живота. Первые симптомы псевдомембранозного колита — это появление боли или «урчание» при пальпации в правой подвздошной области (область слепой кишки).

Микробиологические исследования

Микробиологическое исследование крови

- Показания — температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ или наличие септикопиемических очагов на коже.
- Кровь из вены берут до введения антибиотиков в два флакона с интервалом 1 час или одновременно из вены и из центрального венозного катетера; при перитоните или абдоминальной операции в два разных флакона — для аэробов и для анаэробов; при бактериальном эндокар-

дите — 3 раза с интервалом 1—2 часа; при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию — одновременно из вены и из центрального венозного катетера во флаконы для автоматического бактериологического анализатора гемокультур (Bactek или другие автоматические анализаторы). На основании разницы во времени появления роста микроорганизмов можно предположить инфицирование венозного катетера. При катетер-ассоциированной инфекции рост бактерий во флаконах с кровью, взятой из венозного катетера, начинается раньше, чем в крови из вены.

- Забор крови для микробиологического исследования следует проводить в период повышения температуры ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) с максимальным соблюдением правил асептики, чтобы исключить вероятность контаминации культуральной среды микробами с кожи. Медсестра должна проводить забор крови в перчатках и в маске; кожа больного в месте венопункции тщательно обрабатывается вначале раствором йода, затем дважды спиртом (спирт должен высохнуть); после обработки кожи спиртом повторной пальпации вены для определения места венопункции не проводят.

Примечание. Выделение коагулазанегативных стафилококков (основную долю которых составляет *Staphylococcus epidermidis*) должно быть подтверждено двумя гемокультурами, поскольку высока вероятность контаминации этими микроорганизмами исследуемых образцов крови (облигатная микрофлора). Это относится и к *Corynebacterium* spp.

Микробиологическое исследование крови, взятой одновременно из вены и из центрального венозного катетера, при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию

- Показания
 - Гиперемия (инфильтрат) в месте установки катетера.
 - Повышение температуры сопряжено с инфузиями в катетер.
 - Плохая проходимость катетера (проблемы при промывании или заборе крови из катетера).
 - Возникновение температуры $> 38^{\circ}\text{C}$ при восстановлении числа нейтрофилов (число гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$).
 - Возникновение температуры $> 38^{\circ}\text{C}$ вне нейтропении (число гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$) и наличие центрального венозного катетера, давность установки которого ≥ 7 дней.

Примечание. Чаше всего катетер-ассоциированная инфекция развивается вне периода нейтропении или в период восстановления числа нейтрофилов.

- При сохраняющейся температуре ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) посеvy крови проводят каждые 4—5 дней.

Микробиологическое исследование центрального внутривенного катетера

Катетер удаляют и направляют на исследование в бактериологическую лабораторию.

- Показания
 - Подозрение на катетер-ассоциированную инфекцию.
 - Выделение дрожжевых или мицелиальных грибов из крови.
 - Перевод больного из другого стационара с центральным венозным катетером.
 - Восстановление числа гранулоцитов у больных сепсисом, обусловленным грамотрицательными бактериями.

Примечание. Если больной переведен из другого стационара с центральным венозным катетером, то катетер удаляют в день поступления в другую клинику.

- Для бактериологического исследования используется асептически удаленный дистальный отрезок катетера длиной 5—6 см. Удаленный отрезок катетера кладут в чашку Петри или другую стерильную емкость и сразу же доставляют в лабораторию для исследования. Хранение и последующее исследование удаленного катетера недопустимо.
- Исследование проводят полуколичественным (метод Маки) или количественным методом. Диагностически значимым (подтверждает инфицирование катетера) при полуколичественном исследовании является выделение микроорганизмов в количестве ≥ 15 КОЕ, при количественном — $\geq 10^3$ КОЕ/мл. Для постановки диагноза катетер-ассоциированной инфекции кроме выделения микроорганизмов в диагностически значимых количествах при исследовании удаленного катетера необходимо выделение того же микроорганизма из крови.
- При появлении признаков воспаления и отделяемого в месте установки внутривенного катетера необходимо провести микробиологическое исследование отделяемого, а если эти изменения сохраняются или приобретают хронический характер, выполнить исследование на наличие нетуберкулезных микобактерий.

Микробиологическое исследование мочи

- Показания
 - Симптомы инфекции мочевыводящих путей.
 - Лейкоцитурия.
 - Длительная лихорадка неясной этиологии.
 - Наличие мочевого катетера.
- Для исследования направляют утреннюю среднюю порцию мочи; доставку мочи в лабораторию проводят немедленно, максимально допустимое время с момента забора до доставки в лабораторию — 2 часа.

Примечание. Микробиологическое исследование мочи, взятой из катетера Фоли, мочесборных мешков, не проводят из-за контаминации пластика. Исследование мочи в этих случаях проводят в день постановки мочевого катетера. Микробиологическое исследование удаленного катетера Фоли также не проводят.

- Бактериурия является диагностически значимой, если выделен **один микроорганизм** в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл. Если выделены два микроорганизма в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл, то микробиологическое исследование мочи повторяют. Повторное выделение тех же микроор-

ганизмов (исключая бактерий, указанных в примечании) подтверждает инфекцию мочевыводящих путей.

- Любое количество бактерий в моче, полученной путем надлобковой пункции мочевого пузыря, является значимой бактериурией.
- Бактериурию считают бессимптомной, если в двух последовательных образцах, взятых с интервалом более 24 часов, обнаруживается один и тот же патогенный микроорганизм в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл.
- Наиболее частые возбудители инфекции мочевыводящих путей — это энтеробактерии, в составе которых преобладают *Escherichia coli*, далее *Staphylococcus saprophyticus* (чаще у молодых женщин), *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*.
- При выделении из мочи коагулазанегативных стафилококков в монокультуре ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) проводят дополнительное исследование для идентификации *Staphylococcus saprophyticus*.
- Высокое содержание *Staphylococcus epidermidis* ($\geq 10^5$ КОЕ/мл) является диагностически значимым.
- Неоднократное выделение из мочи *Candida* spp. у больных с фебрильной нейтропенией, не имеющих мочевого катетера, свидетельствует о высокой вероятности наличия диссеминированного инвазивного кандидоза.

Примечание. Выделение из мочи таких микроорганизмов, как дифтероиды, стрептококки группы *viridans*, лактобактерии, коагулазанегативные стафилококки (исключение составляет *Staphylococcus saprophyticus*), свидетельствует о контаминации образцов мочи (кожа, влагалище).

Микробиологическое исследование спинномозговой жидкости

- Показания
 - Симптомы менингита.
 - «Мозговая» симптоматика на фоне лихорадки и нейтропении.
 - Обнаружение очага (очагов) в головном мозге при компьютерной или магнитно-резонансной томографии.
- Доставка материала в лабораторию должна быть немедленной.
- Для полного исследования необходимо 2 мл СМЖ.
- СМЖ исследуют на бактерии (микроскопия, посев, определение антигенов), микобактерии (микроскопия, определение ДНК микобактерий), вирусы (определение ДНК вирусов), грибы (микроскопия, посев, антигены), определяют антигены *Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp., при необходимости — антигены бактерий (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, стрептококки группы В [*Streptococcus agalactiae*]). Больным с выраженным иммунодефицитом (реципиенты аллогенного костного мозга, при длительной нейтропении) следует проводить исследование и на *Toxoplasma gondii* (ПЦР).

Микробиологическое исследование кала

- Показания — диарея.
- Во всех случаях следует провести тест на токсин *Clostridium difficile*. Если результат этого теста оказывается отрицательным, то проводят

количественное исследование на условно-патогенные микроорганизмы, а также на *Cryptosporidium parvum*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Listeria* spp., *Yersenia* spp., вирусы (ротавирусы, аденовирусы). Энтероколиты могут быть обусловлены *Candida* spp. При количественном исследовании кала следует обращать внимание на выделение штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.), продуцирующих БЛРС. Эти микроорганизмы могут быть причиной лихорадки при нейтропении.

Примечание. Исследование на дисбактериоз кишечника относится к исследованиям, которые приняты лишь в России, оно трудоемко и малоинформативно, особенно у больных вне нейтропении.

Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки ротоглотки

- Показания — наличие признаков стоматита.
- При нейтропении обращают внимание на выделение *Candida* spp., грамотрицательных бактерий, особенно *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.), продуцирующих БЛРС.
- Следует помнить, что такие бактерии, как *Enterococcus* spp. и стрептококки группы *viridans*, являются нормальными представителями микрофлоры ротоглотки. На основании выделения этих бактерий не следует добавлять **ванкомицин** к лечению фебрильной нейтропении в отсутствие признаков мукозита.

Примечание. Дрожжевые грибы рода *Candida* обнаруживают у 30% здоровых людей.

Микробиологическое исследование материала со слизистой оболочки пищевода

- Показания — боль по ходу пищевода.
- Выполняется эзофагоскопия (число тромбоцитов должно быть не менее $50 \times 10^9/\text{л}$).
- Проводится соскоб со слизистой пищевода (браш-методом при нейтропении) или биопсия (вне нейтропении).
- Исследуют образцы в микробиологической (бактерии, грибы), вирусологической (ДНК вируса простого герпеса, цитомегаловируса) и гистологической лаборатории.

Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки прямой кишки

- Показания — воспаление или повреждение слизистой (трещина, парапроктит и др.) прямой кишки.
- На основании выделенных микроорганизмов проводят коррекцию антимикробной терапии при сохраняющейся лихорадке.
- Обращают внимание на выделение *Candida* spp., грамотрицательных бактерий, особенно *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.), продуцирующих БЛРС, *Enterococcus* spp.

Микробиологическое исследование со слизистой оболочки носовых ходов

- Показания — наличие некроза слизистой оболочки носового хода.
- Исследование проводят только на плесневые (мицелиальные) грибы.

Примечание. Рутинное исследование материала, взятого из носоглотки, ротоглотки, прямой кишки, а также посев мочи в отсутствие признаков поражения не представляет большой клинической ценности.

Микробиологическое исследование биоптатов кожи

- Показания — наличие септикопиемических очагов (инфильтраты в толще кожи — в дерме — любых размеров, болезненные при пальпации, возникшие при лихорадке) или других образований на коже.
- Проводят биопсию тех образований, давность которых составляет 1—2 суток. Биопсию проводят с захватом дермы.
- Проводят гистологическое и микробиологическое исследование на наличие бактерий, включая микобактерии, и грибов. Кроме посева проводят микроскопию всех образцов (окраска по Граму, Цилю—Нильсену, калькофлюором белым).

Компьютерная томография легких

- Показания
 - Лихорадка неясной этиологии ≥ 5 дней в период нейтропении.
 - Контроль выявленных изменений в легких (первое контрольное исследование проводят через 7 дней от момента диагностики пневмонии и начала антибактериальной или противогрибковой терапии, далее — по мере необходимости).
- Компьютерную томографию легких следует проводить без предварительной рентгенографии грудной клетки.
- Компьютерную томографию легких при лихорадке в период нейтропении проводят независимо от аускультативной картины легких.

Примечание. Рентгенография органов грудной клетки при нейтропении малоинформативна. С ее помощью нельзя своевременно диагностировать инвазивный аспергиллез, интерстициальные поражения легких (вирусные, грибковые). У больных с нейтропенией этот вид исследования, направленный на поиск инфекционного процесса в легких, необходимо исключить.

Бронхоальвеолярный лаваж

- Показания
 - Изменения в легких.
 - Число тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$.
- Исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа.
 - Цитология мазков.
 - Микроскопия мазков (окраска по Граму, Цилю—Нильсену).
 - Микробиологическое исследование (посев) на бактерии, включая

нокардии, и грибы (обязательно на мицелиальные — посев на среде Чапека).

- Исследование на микобактерии (ПЦР).
- Флюоресцентная микроскопия на *Pneumocystis jiroveci*, грибы (с калькофлуором белым).
- Определение антигена *Aspergillus* spp.
- Исследование на вирусы (ПЦР).

Определение антигенов грибов

Антиген *Aspergillus* spp. (галактоманнан)

- Обнаружение антигена *Aspergillus* spp. включено в критерии диагностики инвазивного аспергиллеза.
- Образцы для исследования:
 - кровь;
 - жидкость бронхоальвеолярного лаважа;
 - спинномозговая жидкость.
- Результат определения антигена *Aspergillus* spp. в крови считается положительным при индексе оптической плотности $\geq 0,5$.
- Проводят мониторинг антигена *Aspergillus* spp. в группе высокого риска возникновения инвазивного аспергиллеза и определение антигена *Aspergillus* spp. у больных с клиническими признаками (или факторами риска) возможного инвазивного микоза.

Мониторинг антигена *Aspergillus* spp.

Исследование крови проводят 2 раза в неделю до нормализации температуры, восстановления числа нейтрофилов ($> 0,5 \times 10^9/\text{л}$), отмены глюкокортикоидов у реципиентов аллотрансплантата.

- Показания
 - Острый миелобластный лейкоз — с 1-го дня лихорадки на фоне нейтропении (число нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$).
 - Острый лимфобластный лейкоз — через 2 недели терапии глюкокортикоидами (при 2-месячном курсе полихимиотерапии) или с 1-го дня лихорадки на фоне нейтропении при блоковой полихимиотерапии.
 - Миелодиспластический синдром — с 1-го дня лихорадки на фоне нейтропении.
 - Алогенная трансплантация стволовых клеточных клеток (СКК) — с 1-го дня лихорадки на фоне нейтропении и при лечении глюкокортикоидами (независимо от того, есть у больного лихорадка или нет).

Определение антигена *Aspergillus* spp.

Определение антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнана) показано больным с клиническими признаками (или факторами риска) возможного

инвазивного микоза. У одного больного исследование проводят 2—3 раза в течение 5 дней (интервал между исследованиями — 1—2 дня).

- Исследование проводят до назначения противогрибковых препаратов, активных в отношении мицелиальных грибов.
- Показания к определению антигена *Aspergillus* spp. (больные лимфомой, множественной миеломой, реципиенты аутологичных СКК, больные хроническим лимфолейкозом, хроническим миелолейкозом).
 - Лихорадка неясной этиологии ≥ 5 дней на фоне терапии антибиотиками широкого спектра действия у больных с нейтропенией > 7 дней или получавших глюкокортикоиды в течение последних 2 месяцев.
 - Пневмония неясной этиологии.

Примечание. Мониторинг антигена *Aspergillus* spp. (галактоманна) проводят в группе высокого риска возникновения ($> 10\%$) инвазивного аспергиллеза — это регулярное, с интервалом 2—3 дня, определение антигена *Aspergillus* spp. в крови до ликвидации угрозы развития инвазивного микоза. Мониторинг показан больным с острым миелобластным и лимфобластным лейкозом, реципиентам аллогенного костного мозга, особенно в период развития РТПХ, больным миелодиспластическим синдромом. У другой категории больных (лимфома, множественная миелома, реципиенты аутологичного костного мозга) вероятность развития инвазивного аспергиллеза составляет 1—5%, и им достаточно проводить определение (2—3 раза, не более), а не мониторинг, антигена *Aspergillus* spp. при наличии симптомов возможной грибковой инфекции, приняв во внимание наличие факторов риска, таких как длительность нейтропении, лечение глюкокортикоидами, терапия флударабином или препаратом алемтузумаб (Кэмпас). Мониторинг антигена *Aspergillus* spp. у всех больных с нейтропенией сделает это исследование малоинформативным и дорогим.

**Антиген *Candida* spp. (маннан)
и антитела к *Candida* spp. (антиманнан)**

- Обнаружение антигена *Candida* spp. и антител к *Candida* spp. не включено в критерии диагностики инвазивного кандидоза.
- Образец для исследования — кровь.
- Результат определения считается положительным при следующих значениях:
 - антиген *Candida* spp. (маннан): ≥ 125 пг/мл;
 - антитела к *Candida* spp. (антиманнан): ≥ 10 МЕ.
- Показания к проведению исследования:
 - множественные очаги в печени и/или селезенке (подозрение на гепатолиенальный кандидоз);
 - предполагаемый инвазивный кандидоз.
- Исследование повторяют при положительном результате.

Примечание. Чувствительность и специфичность исследования составляют около 50—60%. Интерпретация результатов должна быть осторожной, поскольку высока частота ложноположительных результатов.

Антиген *Cryptococcus* spp. (глюкуроноксиломаннан)

- Обнаружение антигена *Cryptococcus* spp. (глюкуроноксиломаннана) включено в критерии диагностики инвазивного криптококкоза.
- Образцы для исследования:
 - кровь;
 - жидкость бронхоальвеолярного лаважа;
 - спинномозговая жидкость;
 - моча.
- Высокой чувствительностью и специфичностью обладает латекс-тест (положительный или отрицательный).
- Показания к определению антигена *Cryptococcus* spp.:
 - исследование всех первых образцов спинномозговой жидкости при симптомах инфекции центральной нервной системы;
 - исследование второго образца спинномозговой жидкости при некупируемой инфекции центральной нервной системы;
 - определение антигена *Cryptococcus* spp. в крови в случае его обнаружения в спинномозговой жидкости;
 - *Cryptococcus* spp. в крови или жидкости бронхоальвеолярного лаважа, в случае предполагаемой криптококковой инфекции.

Примечание. Криптококкоз развивается прежде всего у больных с Т-клеточным иммунодефицитом (лимфома, хронический лимфолейкоз). Группу риска составляют больные, которые получают лечение глюкокортикоидами, флударабином, алемтузумабом, циклоспорином.

Исследование крови на антитела к *Mycoplasma pneumoniae* (IgA, IgM, IgG), *Chlamydia pneumoniae* (IgA, IgM, IgG)

- Показания — пневмония.

Примечание. При положительных результатах определения IgA и IgG и наличии лихорадки исследование повторяют через 10—14 дней.

Исследование крови на антитела к *Toxoplasma gondii*

- Показания:
 - реципиенты аллогенного костного мозга (исследование проводят до трансплантации);
 - длительная лихорадка неясного генеза у реципиентов аллогенного костного мозга и больных, получавших глюкокортикоиды.

Ультразвуковое исследование или компьютерная томография органов брюшной полости

- Показания — сохраняющаяся лихорадка (колебания температуры в течение суток от 37 до 39°C) при восстановлении числа нейтрофилов (число гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$).

Примечание. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография при гепатолиенальном кандидозе не являются взаимоисключающими.

ми диагностическими процедурами. У части больных очаги в печени и/или селезенке могут быть обнаружены только при УЗИ, у других — только при КТ. Наибольшее диагностическое значение имеет магнитно-резонансная томография печени и селезенки.

- При диагностике гепатолиенального кандидоза контрольное исследование проводят не ранее чем через 3—4 недели терапии системными противогрибковыми препаратами.
- Оценивать состояние очагов (размеры, плотность) в печени и селезенке необходимо всегда при числе гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$. Проведение исследования в период нейтропении дает ложную информацию о меньшем размере очагов.

Дополнительные исследования

В случае внезапно развившейся нейтропении или тромбоцитопении либо длительно существующей необъяснимой нейтропении или тромбоцитопении необходимо провести исследования на цитомегаловирус и вирус Эпштейна—Барр, особенно у больных лимфомой и лимфогранулематозом, пациентов, длительно принимавших глюкокортикоиды, и реципиентов аллогенного костного мозга.

При тяжелой инфекции, особенно при бактериемии, может изменяться содержание С-реактивного белка, интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и прокальцитонина. Однако повышение этих маркеров происходит не всегда, особенно при вирусной или грибковой инфекции. Обнаружение биологически активных соединений в крови или повышение их уровня не является основанием для назначения антимикробных препаратов или изменения терапии инфекционных осложнений при стабильной клинической ситуации в период нейтропении.

В табл. 2 суммированы диагностические исследования при развитии инфекционных осложнений.

Таблица 2. Показания к проведению диагностических исследований у больных гемобластозами

Показания	Исследование
Температура $\geq 38^\circ\text{C}$, впервые возникшая	Посев крови в 2 флакона для гемокультур (вена—катетер или вена—вена)
Температура $\geq 38^\circ\text{C}$, длительная (> 5 дней) и нейтропения	Посев крови из периферической вены 1—2 раза в неделю. Посев мочи. КТ легких. Исследование крови на ДНК вируса простого герпеса, цитомегаловируса и антитела к ним
Температура $\geq 38^\circ\text{C}$, длительная, сохраняется после «выхода» из нейтропении	УЗИ брюшной полости. Определение антигена <i>Candida</i> spp. (маннан) и антител к нему (антиманнан) в крови. КТ или МРТ органов брюшной полости при неинформативном УЗИ

Таблица 2 (окончание). Показания к проведению диагностических исследований у больных гемобластозами

Показания	Исследование
Катетер-ассоциированная инфекция	Посев крови, взятой одновременно из вены и из центрального венозного катетера. При подтверждении — удаление центрального венозного катетера
Нейтропения > 10 дней	Исследование крови на антиген <i>Aspergillus</i> spp. 2 раза в неделю
Стоматит	Посев мазка из зева
Эзофагит	Эзофагоскопия (тромбоцитов не менее 50×10^9 /л). Исследование — соскоб (браш-метод) или биопсия
Некроз слизистой оболочки носового хода	Посев мазка из носа
Гайморит	Посев содержимого околоносовой пазухи, полученной при пункции
Симптомы инфекции мочевыводящих путей. Лейкоцитурия	Посев мочи
Пневмония	КТ легких. Бронхоальвеолярный лаваж после КТ легких. Полное исследование жидкости БАЛ (микроскопия, посев на бактерии и грибы, определение галактоманнана, флюоресцентная микроскопия на <i>Pneumocystis jiroveci</i>). Исследование крови на антиген <i>Aspergillus</i> spp. Исследование крови на антитела к <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (IgA, IgM, IgG). Исследование крови на антитела к <i>Chlamydia pneumoniae</i> (IgA, IgM, IgG)
Симптомы менингита. «Мозговая» симптоматика на фоне лихорадки и нейтропении. Обнаружение очага (очагов) в головном мозге	Люмбальная пункция. Полное исследование спинномозговой жидкости (см. текст)
Диарея	Исследование кала на токсин <i>Clostridium difficile</i> и условно-патогенную микрофлору
Парапроктит. Трещина в области прямой кишки	Посев мазка со слизистой оболочки прямой кишки
Инфильтраты на коже	Биопсия. Микробиологическое и гистологическое исследование

Протокол антимикробной терапии у больных гемобластозами

Показания к назначению антибиотиков первого этапа

- Повышение температуры $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ (измерение в подмышечных впадинах), сохраняющееся в течение 2 часов и не связанное с введением пирогенных препаратов (например, компонентов крови, факторов роста и др.) *и/или*
- Наличие очага инфекции (например, пневмония, парапроктит и др.). **При наличии очага инфекции уровень лихорадки не является определяющим для назначения антибиотиков.**

Примечание. Сама по себе нейтропения (даже при числе нейтрофилов $\leq 0,1 \times 10^9/\text{л}$) без лихорадки и очага инфекции не является показанием к назначению антибактериальных препаратов.

Основные принципы эмпирической терапии при лихорадке периода нейтропении

- Немедленное назначение антибиотиков при лихорадке или очагах инфекции, не дожидаясь результатов бактериологического исследования.
 - Применение на первом этапе антимикробных препаратов, проявляющих активность в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку.
 - Назначение на первом этапе наиболее активных антибиотиков (при выборе антибиотиков опираются на результаты последнего ретроспективного анализа).
 - Введение антимикробных препаратов только внутривенно.
 - Модификация, при необходимости, антимикробной терапии согласно результатам микробиологического исследования.
- Лечение фебрильной нейтропении проводят одним антибиотиком или сочетанием антибиотиков.

Монотерапия (назначают один из указанных препаратов)

- Пиперациллин/тазобактам (Тазоцин).
 - Дозирование: по 4,5 г 3 раза в сутки.
- Цефоперазон/сульбактам (Сульперазон).
 - Дозирование: по 4 г 2 раза в сутки.
- Цефепим (Максипим).
 - Дозирование: по 2 г 2 раза в сутки.

Сочетание антибиотиков

- Цефоперазон (Цефобид) + амикацин.
 - Дозирование:
 - Цефоперазон, по 2 г 2 раза в сутки.

- Амикацин, 15 мг/кг/сут, 1 или 2 раза в сутки.
- Цефтазидим (Фортум) + амикацин.
 - Дозирование:
 - Цефтазидим, по 2 г 3 раза в сутки.
 - Амикацин, 15 мг/кг/сут, 1 или 2 раза в сутки.

**Карбапенемы (имипенем/циластатин или меропенем)
на первом этапе эмпирической терапии**

- Показания:
 - септический шок;
 - пневмония при впервые выявленном остром миелоидном лейкозе с гиперлейкоцитозом;
 - пневмония у больных апластической анемией, переведенных на лечение из другого стационара.

Примечания

Цефтазидим и цефоперазон не обладают активностью в отношении энтеробактерий, продуцирующих БЛРС. Невысокая активность в отношении этих бактерий определяется и у цефепима (чувствительны 44% штаммов *Escherichia coli*). Пиперациллин/тазобактам и цефоперазон/сульбактам проявляют *in vitro* бóльшую активность, чем другие цефалоспорины, в отношении энтеробактерий, продуцирующих БЛРС. Пиперациллин/тазобактам и цефепим в отличие от цефтазидима активны в отношении стрептококков группы *viridans*.

Цефалоспорины, карбапенемы и амикацин неактивны против энтерококков, оксацилиноустойчивых штаммов коагулазанегативных стафилококков и *Staphylococcus aureus*.

Лечение одним аминогликозидом (амикацином) не проводят ввиду быстрого развития резистентности к этому препарату.

Карбенициллин не назначают при фебрильной нейтропении по причине высокой резистентности бактерий.

Применение цефтриаксона (Роцефин) при фебрильной нейтропении также считается неоправданным из-за низкой эффективности и высокой резистентности бактерий.

Фторхинолоны не назначают при стартовой терапии фебрильной нейтропении и не используют при проведении микробиологически обоснованной терапии, если они уже назначены больному с профилактической целью (высокая частота развития резистентности во время профилактического приема препарата).

Оценка эффективности и модификация антимикробной терапии

Следует помнить, что антибиотики не являются антипиретиками и нормализация температуры на другой день после их назначения происходит крайне редко. Более того, при тяжелой инфекции температура становится нормальной лишь на 4—5-й день антибактериальной терапии. В то же время ожидание нормализации температуры в течение первых

4—5 дней антимикробной терапии не должно быть пассивным. У всех больных с лихорадкой во время нейтропении необходимо провести диагностические исследования.

Модификация антимикробной терапии на 4—5-й день

Показания

- Стабильное соматическое состояние больного.
- Отрицательные результаты диагностических исследований.
- Отсутствие новых симптомов инфекции после назначения антибиотиков.

Возможные причины длительной лихорадки (более 4 суток):

- не обнаружен очаг инфекции;
- наличие инфекции, вызванной другими возбудителями (не бактериями);
- бактериальная инфекция, вызванная резистентным штаммом;
- присоединение вторичной инфекции;
- лекарственная лихорадка;
- недостаточная пенетрация антибиотиков в очаг поражения (например, при абсцессе).

При лихорадке неясного генеза длительностью более 4 суток повторяют диагностические исследования. Обязательным в этот период является проведение КТ легких.

Модификация терапии

Модификация антимикробной терапии первого этапа на 4—5-й день фебрильной нейтропении (микробиологические исследования отрицательные, пневмонии по данным КТ легких нет, состояние стабильное):

- отменяют антибиотики первого этапа и назначают карбапенем (меропенем или имипенем/циластатин), если в течение всех 4—5 дней не было снижения температуры;
- добавляют ванкомицин, линезолид или даптомицин к антибиотикам первого этапа при симптомах мукозита;
- добавляют каспофунгин (или амфотерицин В) к антибиотикам первого этапа, если наблюдалось снижение температуры до нормальных значений (исключить назначение анальгина и других жаропонижающих средств), а затем (на следующий день или через день) — вновь повышение до прежних высоких значений;
- добавляют флуконазол, каспофунгин или амфотерицин В при выделении *Candida* spp. со слизистой оболочки ротоглотки и кишечника (выбор противогрибкового препарата определяется видовой принадлежностью *Candida* и клиническим состоянием пациента); при тяжелом соматическом состоянии в период фебрильной нейтропении препаратом выбора является каспофунгин; реципиентам аллогенного костного мозга в этих случаях показано только введение каспофунгина;
- добавляют вориконазол при пневмонии, резистентной к лечению антибиотиками, больным с гранулоцитопенией длительностью более

10 дней и пациентам, получающим глюкокортикоиды, если не выявлены другие потенциальные возбудители пневмонии.

Модификация антимикробной терапии в более ранние сроки

Модификацию антимикробной терапии в более ранние сроки (2–3-й день эмпирической антимикробной терапии) проводят на основании клинических и/или микробиологических данных.

Артериальная гипотония, клиника септического шока

- Вместо цефалоспоринов назначают карбапенем — меропенем (Меропенем) или имипенем/циластатин (Тиенам).

Развитие пневмонии в течение первых 2–3 дней фебрильной нейтропении

- При стабильной ситуации проводят бронхоальвеолярный лаваж и дальнейшую модификацию антимикробной терапии осуществляют в соответствии с результатами микробиологического исследования.
- При нестабильном соматическом состоянии или невозможности выполнения бронхоальвеолярного лаважа назначают карбапенем (меропенем или имипенем/циластатин) и отменяют антибиотики первого этапа.

Появление септикопиемических очагов на коже

- Вместо цефалоспоринов назначают карбапенем — меропенем или имипенем/циластатин.

Информация о выделении из крови грамотрицательных микробов (микроскопия)

- Оставляют прежние антибиотики при стабильном соматическом состоянии (нет ухудшения) до идентификации бактерий и определения их антибиотикочувствительности.
- Проводят замену на карбапенем (меропенем или имипенем/циластатин) при ухудшении клинического состояния (например, повышение температуры, появление ознобов, развитие пневмонии и др.).

Информация о выделении из крови грамположительных бактерий (микроскопия)

- Добавляют даптомицин (Кубицин в дозе 6 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки) или ванкомицин при тяжелом сепсисе, появлении септикопиемических отсеков на коже, ухудшении соматического состояния пациента, повторном выделении грамположительных бактерий из крови. Препаратом выбора является даптомицин.
- Добавляют линезолид (Зивокс, по 600 мг внутривенно 2 раза в сутки), если у больного на 2-й день лихорадки развилась пневмония, особенно с дыхательной недостаточностью (высокая вероятность сепсиса, обусловленного стрептококками группы *viridans*).
- Оставляют антимикробную терапию прежней до получения результатов микробиологического исследования (идентификация вида возбу-

дителя, определение его чувствительности к антибиотикам) при стабильном соматическом состоянии больного (температура прежняя).

Мукозит (слизистая оболочка рта отечная, рыхлая)

- Добавляют ванкомицин, даптомицин (Кубицин) или линезолид (Зивокс), если выделены только грамположительные бактерии (высокая вероятность развития сепсиса, обусловленного стрептококками группы *viridans*). Проводят исследования на вирусы (ДНК вирусов, антитела к вирусам).
- Добавляют флуконазол (Дифлюкан), 400 мг в/в 1 раз в сутки, если со слизистой оболочки выделены *Candida spp.*; в отсутствие эффекта дополнительно назначают в/в ванкомицин (по 1,0 г 2 раза в сутки), даптомицин (Кубицин) или линезолид (Зивокс) и проводят вирусологическое исследование (ДНК вирусов в крови, антитела к вирусам).
- Добавляют ципрофлоксацин (по 0,5 г 2 раза в сутки) при выделении со слизистой оболочки рта *Pseudomonas aeruginosa*, если состояние пациента стабильное. При тяжелом состоянии проводят замену антибиотиков согласно результатам определения чувствительности возбудителя (препараты вводят внутривенно).
- Модификация антимикробной терапии при выделении других грамотрицательных бактерий (энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*) в соответствии с результатами определения чувствительности к антибиотикам.

Парапроктит

Схемы антимикробной терапии должны включать препараты с активностью против грамотрицательных и анаэробных бактерий.

- Если назначен цефоперазон/сульбактам, то к нему добавляют амикацин.
- Если назначен цефепим, то к нему добавляют амикацин и метронидазол.
- В отсутствие эффекта проводят коррекцию терапии согласно результатам микробиологического исследования (посев мазка со слизистой прямой кишки). Если это невозможно сделать, то добавляют ванкомицин (по 1,0 г в/в 2 раза в сутки), затем флуконазол, 400 мг в/в 1 раз в сутки.

Пневмония, которая появилась или прогрессирует (новые очаги) на фоне лечения антибиотиками широкого спектра при нейтропении длительностью более 10 дней

- Вориконазол (высокая вероятность инвазивного аспергиллеза) внутривенно, в первый день по 6 мг/кг 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг 2 раза в сутки, с переходом в дальнейшем на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки, прием таблеток натощак или через 1 час после еды.

Примечания

Какой назначить карбапенем — имипенем/циластатин или меропе-

нем? Препараты сопоставимы по эффективности (результаты исследований) и профилю активности (рис. 1 и 2). Меропенем лучше переносится, в то время как применение имипенема/циластатина часто сопровождается рвотой, тошнотой. При использовании имипенема/циластатина чаще возникает псевдомембранозный колит (диарея, боль в животе). Меропенем в отличие от имипенема/циластатина назначают при бактериальном менингите. Суточная стоимость лечения меропенемом выше суточной стоимости лечения имипенемом/циластатином.

Карбапенем (имипенем/циластатин или меропенем) назначают с амикацином только при синегнойном сепсисе, если выделенные штаммы чувствительны к амикацину. В остальных случаях сочетать карбапенем с аминогликозидом не следует.

Не следует назначать флуконазол пациентам с клиническими симптомами синусита или инфекцией нижних дыхательных путей, получавшим с профилактической целью флуконазол.

Показания к назначению ванкомицина (по 1,0 г в/в 2 раза в сутки)

- Подозрение на катетер-ассоциированную инфекцию.
- Выделение из крови грамположительных микроорганизмов у клинически стабильных больных.
- Персистирующая лихорадка при выраженном мукозите на фоне лечения антибиотиками.

Показания к назначению линезолида (Зивокс, по 600 мг в/в или внутрь 2 раза в сутки)

- Пневмония и выделение стрептококков группы *viridans* из крови.
- Пневмония, вызванная *Staphylococcus aureus*.
- Менингит, вызванный грамположительными бактериями.
- Грамположительная инфекция и повышение уровня креатинина (нефротоксичность).

Примечание. Линезолид в отличие от ванкомицина не оказывает токсического воздействия на почки. Одно из побочных действий линезолида — нейтропения и тромбоцитопения, которые появляются при длительном применении препарата (более 14 дней).

Показания к назначению даптомицина (Кубицин, 6 мг/кг в/в 1 раз в сутки)

- Выделение из крови грамположительных микроорганизмов до их идентификации и получения данных об их чувствительности к антибиотикам при тяжелом сепсисе или септическом шоке.
- Выделение из крови грамположительных бактерий при колонизации кишечника ванкомицинрезистентными штаммами энтерококков.
- Выделение из крови ванкомицинрезистентных энтерококков.
- Катетер-ассоциированная инфекция.
- Сепсис без пневмонии, вызванный *Staphylococcus aureus*.
- Эндокардит.

Показания к назначению тигециклина (Тигацил, первая доза 100 мг, далее по 50 мг в/в 2 раза в сутки)

- Тяжелая абдоминальная инфекция (перитонит и др.).
- Тяжелая пневмония, обусловленная грамотрицательными бактериями, чувствительными к тигециклину.

Критерии прекращения антимикробной терапии

- Нормальная температура в течение 5 дней.
- Число лейкоцитов более $0,8 \times 10^9$ /л (подтверждено двумя анализами крови).
- Отсутствие очага инфекции.

Особенности течения сепсиса, вызванного грамположительными бактериями, в зависимости от видовой принадлежности микроорганизмов

Коагулазанегативные стафилококки

Основной представитель — *Staphylococcus epidermidis*. Характерно длительное, медленное развитие инфекции. При получении информации о выделении этих микроорганизмов из крови необходимо повторить посев крови. При сепсисе принимают во внимание двукратное выделение коагулазанегативных стафилококков (часто бывает контаминация микроорганизмами с кожи, особенно если кровь забирают во флаконы с открывающейся пробкой, некоммерческие). Коагулазанегативные стафилококки являются основными возбудителями катетер-ассоциированной инфекции. Для катетер-ассоциированных инфекций, вызванных коагулазанегативными стафилококками, характерны высокая эффективность антибактериальной терапии и низкая частота развития осложнений.

Коагулазанегативные стафилококки не вызывают пневмонию.

Коринебактерии

Нередко бывает контаминация этими микробами. Диагностическое значение имеет *Corynebacterium jeikeium*, который часто является причиной катетер-ассоциированной инфекции. При обнаружении коринебактерий в крови необходимо провести повторное микробиологическое исследование крови, взятой одновременно из вены и из центрального венозного катетера, определить чувствительность выделенных коринебактерий к антибиотикам. Для возбудителей сепсиса характерна резистентность ко многим антибиотикам.

Энтерококки

Характерно вялое течение сепсиса. Энтерококки крайне редко вызывают пневмонию. Выделенных из жидкости БАЛ энтерококков следует трактовать как возбудителей пневмонии с осторожностью.

Золотистый стафилококк

Выделение этого микроорганизма из крови, даже однократное, всегда необходимо принимать во внимание. Характерно тяжелое течение, диссеминация в органы, к наиболее частым осложнениям относят развитие эндокардита, поэтому во всех случаях выделения золотистого стафилококка из крови больным проводят чреспищеводную эхокардиографию. Важно исследовать чувствительность золотистого стафилококка к оксациллину. Оксациллин является препаратом выбора, если штаммы золотистого стафилококка к нему чувствительны (частота излечения при назначении оксациллина в этих случаях выше, чем при использовании ванкомицина). При выделении оксациллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* необходимо определить их чувствительность к ванкомицину, используя Е-тесты, которые позволяют оценить минимальную подавляющую концентрацию (МПК). При значениях МПК ванкомицина ≥ 1 мкг/л следует проводить лечение даптомицином (при отсутствии пневмонии) или линезолидом (при наличии пневмонии).

Стрептококки группы viridans

Выделение этих бактерий из крови, даже однократное, при нейтропении всегда следует принимать во внимание. Нередко на следующий день после их выделения из крови возникает тяжелая пневмония с дыхательной недостаточностью. Сепсис, вызванный зелеными стрептококками, чаще возникает при полихимиотерапии высокими дозами цитарабина и проведении селективной деконтаминации кишечника цiproфлоксацином. В лечении пневмонии при сепсисе, обусловленном зелеными стрептококками, препаратом выбора является Линезолид (Зивокс). Преимущество линезолида над ванкомицином заключается в более быстром достижении терапевтической концентрации в легких.

Пневмококки

Инфекция, вызванная пневмококками, развивается быстро, и выделение бактерий из крови всегда является диагностически значимым. Частота выделения пневмококков из крови невелика, но течение инфекции всегда тяжелое.

Грамотрицательные бактерии

Однократное выделение из крови грамотрицательных бактерий, как и дрожжевых грибов, всегда следует принимать во внимание, хотя в некоторых случаях бывает контаминация исследуемых образцов крови.

Лечение пациентов в амбулаторных условиях

Амбулаторное лечение при лихорадке в период нейтропении (длительность предполагаемой нейтропении не более 5 дней) может быть проведено, если в наличии будут все нижеуказанные критерии.

- Возраст менее 60 лет.
- Полная или частичная ремиссия опухоли системы крови.

- Температура — единственный симптом инфекции.
- Температура менее 39,0°C.
- Нет изменений при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки.
- Нет артериальной гипотензии.
- Отсутствие признаков дыхательной недостаточности.
- Отсутствие хронических заболеваний легких.
- Отсутствие сахарного диабета.
- Отсутствие спутанности сознания и других симптомов нарушения психики.
- Отсутствие кровотечения.
- Отсутствие гиповолемии.
- Отсутствие в анамнезе инвазивного микоза (кандидемия или инвазивный аспергиллез).
- Территориальная отдаленность пациента от наблюдающей его клиники не превышает 1—2 часов пути на автомобиле.

Обязательным условием амбулаторного ведения таких больных является обеспечение (гарантия) госпитализации в любое время суток при ухудшении состояния; больной должен быть об этом осведомлен и может быть доставлен в наблюдающий его стационар без предварительного осмотра врача.

При фебрильной нейтропении возможен и такой вариант лечения, когда антимикробную терапию больному начинают в стационаре парентеральными антибиотиками, проведя при этом тщательное обследование, а при нормализации температуры выписывают домой с продолжением лечения амбулаторно пероральными антибиотиками.

Антибиотики, назначаемые амбулаторно

- Сочетание амоксициллина/клавуланата (625 мг внутрь 3 раза в сутки) с ципрофлоксацином (0,5 г внутрь 2 раза в сутки) *или*
- Левофлоксацин (по 0,5 г внутрь 1 раз в сутки) *или*
- Моксифлоксацин (0,4 г внутрь 1 раз в сутки).

Антибактериальная профилактика при нейтропении

Показания

- Реципиенты аллогенного костного мозга.

Антибиотики, используемые для профилактики

- Ципрофлоксацин по 0,5 г внутрь 2 раза в сутки *или*
- Левофлоксацин по 0,5 г внутрь 1 раз в сутки.

Ципрофлоксацин отменяют, если назначены системные антибиотики (в/в) по поводу лихорадки в период нейтропении.

Селективная деконтаминация кишечника антимикробными препаратами не проводится по причине высокой регистрации резистентности энтеробактерий к антибиотикам, назначаемым для профилактики. Доля штаммов энтеробактерий, резистентных к триметоприму/сульфаметок-

сазолу (Бисептол), составляет 70%, к фторхинолонам (левофлоксацин) — 30%. Основным механизмом резистентности энтеробактерий является продукция β -лактамаз расширенного спектра, частота их детекции составляет 40%. Необходимо отметить, что профилактическое применение фторхинолонов приводит к достоверному увеличению частоты инфекций, вызванных полирезистентными штаммами, и необходимости более частого назначения карбапенемов. Отсутствие в протоколе лечения острых лейкозов антимикробной профилактики означает только более жесткий клинический и бактериологический мониторинг состояния больного и быстрое назначение адекватных препаратов внутривенно в соответствии с проявлениями инфекции.

Селективную деконтаминацию кишечника не проводят Бисептолом (высокая резистентность, токсичность). Бисептол назначают лишь для профилактики пневмоцистной пневмонии (определенная категория больных, иное дозирование).

Профилактика пневмоцистной пневмонии

Показания

- Терапия глюкокортикоидами.
- Лечение препаратами, приводящими к снижению числа лимфоцитов CD4.
- Реципиенты аллогенных СКК (до 180-го дня после трансплантации).
- Пациенты, имеющие в анамнезе пневмоцистную пневмонию.

Назначают один из следующих препаратов:

- Триметоприм/сульфаметоксазол (Бисептол), по 960 мг внутрь 2 раза в сутки, прием 2 или 3 раза в неделю (например, в понедельник и четверг), или по 480 мг ежедневно.
- Дапсон, 100 мг внутрь ежедневно.
- Пентамидин, 300 мг в виде аэрозоля через респираторный ингалятор или внутривенно каждые 3—4 недели.

Препараты применяют в период цитостатической терапии и в течение всего периода нейтропении.

Использование триметоприма/сульфаметоксазола одновременно предупреждает инфекции, вызываемые *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*.

Пациенты, инфицированные *Pneumocystis jiroveci*, не должны находиться в одной палате с другими иммунокомпromетированными больными.



Г. А. Клясова

**Протокол лечения
и профилактики кандидоза
и аспергиллеза у взрослых
больных лейкозами,
лимфомами и депрессиями
кроветворения**

Руководитель протокола

Г. А. Клясова
тел. +7 (495) 612-5181
klias@blood.ru

Координаторы

Е. Е. Ходунова
тел. +7 (495) 614-9272
hodunova_lena@mail.ru

А. Н. Грачева
тел. +7 (495) 614-9272
alnickgrach@mail.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Профилактика микозов

Цель профилактического применения противогрибковых препаратов — предупреждение развития инвазивных микозов в группах высокого риска их возникновения. Различают первичную и вторичную профилактику.

Первичная профилактика

Группы больных для проведения первичной профилактики

- Реципиенты аллогенных стволовых кроветворных клеток (СКК).
- Реципиенты аутологичных СКК (больные острым лейкозом, вторая трансплантация при множественной миеломе).
- Больные апластической анемией (во время терапии антитимоцитарным глобулином (АТГ)).
- Больные острым миелобластным лейкозом в период индукции: 1) в первой индукции — больные с гиперлейкоцитозом (лейкоцитов $\geq 50\,000 \times 10^9/\text{л}$); 2) во второй индукции — пациенты с гранулоцитопенией (гранулоцитов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$), у которых не достигнута ремиссия после 1-го индукционного курса.

Препараты, используемые для профилактики в разных группах больных

Реципиенты аллогенных СКК в период гранулоцитопении и пребывания в палате с фильтрами высокой степени очистки воздуха

Препарат выбора — флуконазол, 400 мг в сутки, внутривенно или внутрь.

Альтернативные препараты:

- вориконазол, по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (прием натошак) или внутривенно;
- итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (прием натошак);
- позаконазол (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (прием после еды).

Реципиенты аллогенных СКК в период гранулоцитопении и пребывания в палате без фильтров высокой степени очистки воздуха

Препарат выбора — вориконазол, по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (прием натошак) или внутривенно.

Альтернативные препараты:

- микафунгин, по 100 мг 1 раз в сутки внутривенно;
- итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (прием натошак);
- позаконазол (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (прием после еды).

Реципиенты аллогенных СКК с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и терапией преднизолоном в дозах ≥ 1 мг/кг в сутки

Препарат выбора — позаконазол (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (прием после еды).

Альтернативные препараты:

- вориконазол, по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (прием натошак) или внутривенно;
- итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (прием натошак);
- каспофунгин — в первый день 70 мг, во второй и последующие дни по 50 мг в сутки внутривенно.

Реципиенты аутологичных СКК в период гранулоцитопении (больные острым лейкозом, вторая трансплантация при множественной миеломе)

Препарат выбора — флуконазол, 400 мг в сутки, внутривенно или внутрь.

Альтернативные препараты:

- вориконазол, по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (прием натошак) или внутривенно;
- итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (прием натошак);
- микафунгин, по 100 мг 1 раз в сутки внутривенно.

Больные апластической анемией (во время введения АТГ)

Препарат выбора — флуконазол, 400 мг в сутки, внутривенно или внутрь.

Больные острым миелоидным лейкозом в индукции

Препарат выбора — позаконазол (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (прием после еды).

В настоящее время позаконазол выпускается только в форме для перорального применения, поэтому у отдельных больных, имеющих проблемы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боль в животе, диарея), возможны отклонения в приеме препарата. При наличии указанных симптомов допускаются следующие изменения в профилактике позаконазолом: 1) в дни введения цитостатических препаратов применяют флуконазол внутривенно в дозе 400 мг 1 раз в сутки, а позаконазол назначают в 1-й или 2-й день после курса, отменив флуконазол; 2) в послекурсовом периоде возможен перерыв в приеме позаконазола, но не более чем на 2—3 дня. Если через 2—3 дня возобновить прием позаконазола не удастся, то профилактику инвазивного аспергиллеза у этого больного проводят другим противогрибковым препаратом, активным в отношении аспергилл (вориконазол, по 200 мг внутривенно 2 раза в су-

тки; каспофунгин, 50 мг внутривенно 1 раз в сутки; амфотерицин В, 0,7 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки).

Сроки назначения противогрибковых препаратов

- Реципиенты аутологичных и аллогенных СКК — с 1-го дня предтрансплантационного кондиционирования.
- Больные апластической анемией — за 2 дня до введения АТГ (со дня назначения преднизолона).
- Больные острым миелобластным лейкозом — с 1-го дня курса химиотерапии.

Критерии отмены противогрибковых препаратов

Реципиенты аутологичных СКК и больные острым миелоидным лейкозом

- Лейкоцитов в гемограмме более $1,0 \times 10^9$ /л.
- Отменены антибиотики.

Реципиенты аллогенных СКК

- Через 100 дней после трансплантации при отсутствии приема преднизолона по поводу РТПХ.
- Стабилизация РТПХ и отмена или существенное снижение дозы преднизолона.

Больные апластической анемией

- Через 10 дней после окончания введения АТГ.

Вторичная профилактика

Группы больных

- Пациенты с наличием в анамнезе кандидемии, острого диссеминированного кандидоза, хронического диссеминированного кандидоза или инвазивного аспергиллеза.

Противогрибковые препараты, назначаемые для вторичной профилактики микозов

Для вторичной профилактики назначают препарат, при использовании которого было достигнуто излечение от инвазивного микоза.

Пациенты с наличием в анамнезе инвазивного кандидоза

- Флуконазол, по 400 мг в сутки, внутривенно или внутрь.
- Каспофунгин, по 50 мг в сутки внутривенно.
- Микафунгин, по 100 мг в сутки внутривенно.

- Анидулафунгин, по 100 мг в сутки внутривенно.

Пациенты с наличием в анамнезе инвазивного аспергиллеза

- Вориконазол, по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (в таблетках, натошак) или внутривенно.
- Позаконазол (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (после еды).
- Итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (натошак).

Примечания. При вторичной профилактике итраконазол, вориконазол и позаконазол следует осторожно применять при курсах полихимиотерапии (ПХТ), включающих винкристин, поскольку они могут потенцировать развитие нейротоксичности. Назначать эти препараты следует не ранее чем через 3—5 дней от даты последнего введения винкрестина.

Для вторичной профилактики противогрибковые препараты назначают с 1-го дня химиотерапии.

Критерии отмены противогрибковых препаратов

- Лейкоцитов в гемограмме более $1,0 \times 10^9/\text{л}$.
- Отмена антибактериальных препаратов.

Примечание. Амфотерицин В не применяют для профилактики инвазивных микозов по причине его высокой токсичности.

Диагностика и лечение кандидоза и аспергиллеза

Кандидоз полости рта и глотки

Возбудители. Среди возбудителей преобладает *Candida albicans*, грибы выделяют со слизистой ротоглотки изолированно или в сочетании с бактериями. Другие *Candida* spp. обнаруживают реже и выявляют их, как правило, у больных, длительно принимающих противогрибковые препараты.

Факторы риска. Основными факторами риска являются нейтропения, применение антибиотиков, глюкокортикоидов, цитостатиков и иммунодепрессантов, проведение лучевой терапии.

Симптомы инфекции. Клинические проявления орофарингеального кандидоза — белого цвета налеты или гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, боль в полости рта.

Диагностика. При наличии вышеуказанных симптомов берут мазок с измененной слизистой оболочки для микробиологического исследования (посев или только микроскопия). Если симптомы возникли на фоне применения противогрибковых препаратов, то во всех случаях проводят посев, а при выделении *Candida* spp. — идентификацию до вида и определение чувствительности к противогрибковым препаратам.

Показания к назначению противогрибковых препаратов: клинические симптомы орофарингеального кандидоза и обнаружение *Candida* spp.

при микроскопии или культуральном исследовании (посев) образцов, взятых с измененной слизистой оболочки.

Лечение

Препарат выбора — флуконазол, по 400 мг 1 раз в сутки внутрь или внутривенно.

Альтернативные препараты — итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (прием натощак); или клотримазол (таблетки), по 10 мг 5 раз в сутки внутрь; или нистатин (таблетки), по 500 000 ед 4 раза в сутки внутрь.

При неэффективности флуконазола выбор препарата проводят на основании видовой идентификации *Candida* spp. и определения его чувствительности. Для лечения используют один из следующих противогрибковых препаратов: позаконазол (суспензия, внутрь после еды), по 400 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней, затем по 400 мг 1 раз в день; или вориконазол (таблетки), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь; или амфотерицин В, 0,3 мг/кг/сут внутривенно; или каспофунгин, по 50 мг 1 раз в сутки внутривенно.

Длительность лечения составляет 7—14 дней. Если симптомы орофарингеального кандидоза регрессировали, то отмену противогрибковых препаратов проводят при любом количестве гранулоцитов без повторного взятия мазка со слизистой оболочки ротоглотки. Длительное применение системных противогрибковых препаратов приводит к появлению флуконазолрезистентных штаммов грибов.

Кандидоз пищевода

Возбудители. Среди возбудителей преобладает *Candida albicans*.

Факторы риска те же, что при орофарингеальном кандидозе.

Симптомы инфекции. Клинические проявления кандидозного эзофагита — боль по ходу пищевода при глотании, боль или дискомфорт за грудиной в покое. Преобладает поражение дистального отдела пищевода.

Диагностика. Проводят эзофагоскопию, при которой выявляют гиперемию или фибринозные налеты на слизистой оболочке пищевода. С измененной слизистой оболочки пищевода берут соскоб браш-методом (при гранулоцитопении и тромбоцитопении) или биоптат (если тромбоцитов в гемограмме более $50 \times 10^9/\text{л}$). Соскоб помещают в пробирку с питательным бульоном и передают в микробиологическую лабораторию, где проводят микроскопию в день исследования и посев содержимого. При выделении *Candida* spp. проводят идентификацию до вида и определение чувствительности. Биоптат исследуют в нескольких лабораториях — микробиологии (микроскопия и посев), вирусологии (исследование методом ПЦР на вирусы) и гистологии.

Показания к назначению противогрибковых препаратов: наличие симптомов эзофагита и выделение дрожжевых грибов со слизистой оболочки пищевода при эзофагоскопии.

Если невозможно провести эзофагоскопию, то противогрибковые препараты назначают на основании клинических проявлений (эзофагит). Однако не менее чем в 50% случаев эзофагиты бывают иной этиологии (вирусной, бактериальной), и при неэффективности применения системных противогрибковых препаратов в течение 5—7 дней необходимо выполнить эзофагоскопию с забором материала для исследования.

Лечение

Во всех случаях назначают системные противогрибковые препараты. Препараты, обладающие местным действием, для лечения не используют. По возможности сокращают число используемых антибиотиков или отменяют их.

Препарат выбора — флуконазол, по 400 мг 1 раз в сутки внутрь или внутривенно.

Альтернативные препараты:

- вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки;
- итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (натошак);
- позаконазол (суспензия), по 400 мг 2 раза в сутки (после еды);
- амфотерицин В, по 0,5—0,7 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки;
- каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки;
- микафунгин, по 150 мг внутривенно 1 раз в сутки;
- анидулафунгин, в первый день 200 мг, в последующие дни по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

При неэффективности флуконазола выбор препарата проводят на основании видовой идентификации *Candida* spp. и определения чувствительности.

Длительность лечения составляет 14—21 день.

Инвазивный кандидоз

Кандидемия у больных с нейтропенией относится к тяжелым осложнениям, при которых может развиваться острый диссеминированный кандидоз в результате диссеминации кандид, септический шок, полиорганная недостаточность, смерть.

Возбудители. Основным возбудителем кандидемии остается *Candida albicans*, однако частота его выделения снижается и в настоящее время не превышает 30—40%. Возрастает частота выделения *Candida non-albicans*, таких как *Candida parapsilosis* (5—30%), *Candida tropicalis* (5—10%), *Candida glabrata* (3—25%), *Candida krusei* (3—10%). Видовой состав возбудителей кандидемии в конкретном стационаре определяется также контингентом больных, тактикой назначения противогрибковых препаратов, эффективностью контроля над внутрибольничными инфекциями. Преобладание *Candida parapsilosis* наблюдается у детей, *Candida glabrata* — при активной профилактике флуконазолом в стационаре, *Candida guilliermondii* — при

несоблюдении методов контроля над внутрибольничными инфекциями или правил взятия стерильных в норме образцов для микробиологического исследования.

Факторы риска. Факторами риска являются нейтропения, колонизация кандидами слизистых оболочек, применение антибиотиков широкого спектра действия, а также глюкокортикоидов, цитостатиков, иммунодепрессантов; абдоминальные операции, наличие центральных венозных катетеров, проведение полного парентерального питания, прием антацидов, H_2 -блокаторов и иных средств, снижающих кислотность желудочного сока.

Симптомы инфекции. Клинические симптомы кандидемии неспецифичны. Преобладает лихорадка, которая сохраняется или повторно возникает на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия. В 10—15% случаев отмечается поражение кожи (отсевы) в виде дискретных, мелких, размерами 0,3—0,6 см, папулезных образований розовато-красноватого цвета или подкожных абсцессов. У некоторых больных могут быть выраженные боли в мышцах, которые беспокоят их в покое. У больных с выраженной иммуносупрессией, уреимией, а также при лечении глюкокортикоидами кандидозный сепсис может протекать с нормальной температурой.

Диссеминация кандид происходит гематогенно, возможна инвазия грибами любого органа. Эндофтальмит (9—15%) — одно из ведущих проявлений диссеминированного кандидоза у взрослых. Клинические симптомы эндофтальмита включают снижение остроты зрения вплоть до развития слепоты.

Диагностика. Диагноз инвазивного кандидоза ставят на основании обнаружения грибов в стерильных в норме образцах при микроскопии (прямая микроскопия, цитология или гистология) или в культуре (посев). К стерильным образцам относятся кровь, биоптаты органов и тканей, аспираты. Образцы для микробиологического исследования берут в асептических условиях, чтобы исключить их контаминацию микроорганизмами.

Наиболее частым проявлением инвазивного кандидоза бывает кандидемия. У больных с лихорадкой, резистентной к антибиотикам широкого спектра действия, посев крови проводят неоднократно ежедневно в течение 2—3 дней; в эти дни кровь берут в два флакона с интервалом 1—2 часа. Посев крови проводят в коммерческие флаконы для аэробных бактерий и во флаконы для грибов (Mycoses).

При выделении *Candida* spp. из гемокультуры проводят:

- ежедневные посевы крови до получения двух отрицательных результатов подряд;
- офтальмоскопию с расширением зрачка (консультация офтальмолога);
- УЗИ или КТ органов брюшной полости;
- повторную офтальмоскопию с расширением зрачка и УЗИ органов брюшной полости при восстановлении числа гранулоцитов ($> 0,5 \times 10^9/\text{л}$).

Такие дополнительные исследования, как офтальмоскопия и УЗИ или КТ органов брюшной полости, крайне важны для выявления диссеминации грибов.

Всех *Candida* spp., выделенных из стерильных в норме образцов на момент диагностики и в процессе лечения инвазивного кандидоза, идентифицируют до вида и определяют их чувствительность к противогрибковым препаратам. На фоне лечения инвазивного кандидоза противогрибковыми препаратами могут изменяться чувствительность (возможно формирование приобретенной резистентности) и вид возбудителя.

Серологическими маркерами инвазивного кандидоза являются антиген *Candida* spp. (маннан) и антитела к *Candida* spp. (антиманнан). Чувствительность тестов выше, если определяют оба показателя одновременно и неоднократно. При гепатолиенальном кандидозе в сравнении с кандидемией и другими формами инвазивного кандидоза чувствительность этих серологических маркеров выше. Однако при положительных результатах этих тестов можно лишь предполагать наличие инвазивного кандидоза у больного, а не устанавливать точный диагноз инвазивного микоза, как это бывает при обнаружении антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан). В клинической практике определение антигена (маннан) и антител (антиманнан) может быть существенным подспорьем при назначении современных противогрибковых препаратов больным с фебрильной нейтропенией.

К категории диссеминированного кандидоза относятся те случаи, когда в течение 2 недель после выделения *Candida* spp. из гемокультуры выявляют очаги в печени и/или селезенке либо экссудат в сетчатке при офтальмоскопии. Различают острый и хронический диссеминированный кандидоз. При остром диссеминированном кандидозе имеется непосредственная связь обнаруженных признаков с кандидозным сепсисом, а при хроническом диссеминированном кандидозе этой связи нет.

Выделение *Candida* spp. со слизистых оболочек, включая биоптаты слизистых, из образцов мокроты, из жидкости бронхоальвеолярного лаважа, из мочи не относят к инвазивному кандидозу. Также следует отметить, что диагноз кандидозной пневмонии не устанавливают на основании выделения *Candida* spp. из мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа, независимо от их количества в этих образцах. Выделение *Candida* spp. из этих образцов свидетельствует лишь о колонизации дрожжевыми грибами слизистой оболочки дыхательных путей.

Основные принципы лечения кандидемии (инвазивного кандидоза):

- 1) назначение эффективного противогрибкового препарата;
- 2) удаление сосудистого катетера у определенной категории больных;
- 3) устранение или уменьшение факторов риска, приведших к развитию кандидемии (инвазивного кандидоза).

Удаление сосудистого катетера проводят:

- у больных без гранулоцитопении (гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9$ /л); исключение могут составить случаи, когда давность установки сосудистого катетера составляет несколько дней, отсутствуют признаки инфицирования катетера, включая локальные, а симптомы инфекции (температура и др.) возникли до установки катетера;

- при выделении *Candida parapsilosis*;
- у больных с гранулоцитопенией при подозрении на инфицирование катетера, включая локальные симптомы, или при повторном выделении *Candida spp.* из крови;
- при лечении противогрибковыми препаратами, не принадлежащими к эхинокандинам.

Удаление венозного катетера у больных с гранулоцитопенией не считается абсолютным показанием, выполняемым во всех случаях, что связано с преимущественной транслокацией кандид в кровоток из кишечника, а не через катетер, и с тяжестью состояния больных, когда установка нового катетера крайне затруднительна и чревата развитием тяжелых осложнений.

Доказано, что венозный катетер можно не удалять, если лечение кандидемии проводят эхинокандином (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин).

Устранение или уменьшение основных факторов риска, способствующих возникновению кандидемии или острого диссеминированного кандидоза, включает следующие мероприятия.

- Сокращение числа используемых антибиотиков.
- Изменение тактики цитостатической терапии у взрослых больных:
 - введение цитостатических препаратов временно прекращают при импульсной химиотерапии (7 + 3, RACOP, НАМ, блоковая терапия) **только** при развитии септического шока;
 - введение цитостатических препаратов приостанавливают во всех случаях терапии острого лимфобластного лейкоза;
 - при возникновении кандидемии в межкурсовой период увеличивают интервалы между курсами ПХТ или проводят курсы, не приводящие к длительному миелосупрессивному эффекту.

Лечение кандидемии (инвазивного кандидоза)

Показания к назначению противогрибковых препаратов: выделение *Candida spp.* из крови или других, в норме стерильных, жидкостей и тканей (биоптатов, аспиратов). При наличии симптомов инфекции во внимание принимают хотя бы однократное выделение *Candida spp.* из гемокультуры.

На первом этапе лечения кандидемии (инвазивного кандидоза) выбор противогрибкового препарата определяется клиническим состоянием больного и фактом проведения противогрибковой профилактики. Стартовая терапия проводится препаратом с широким спектром противогрибковой активности, в дальнейшем возможна замена на другой препарат согласно видовой принадлежности и чувствительности выделенных *Candida spp.* Ранняя адекватная медикаментозная терапия кандидемии (инвазивного кандидоза) приводит к снижению частоты летальных исходов.

Эхинокандины в отличие от азолов оказывают фунгицидное действие на кандид и относятся к препаратам выбора в лечении кандидемии (инвазивного кандидоза), особенно при стартовой терапии. Замену эхино-

кандинов на флуконазол проводят при выделении флуконазолчувствительных *Candida* spp. и стабильном состоянии пациента.

Препараты выбора при лечении кандидемии (инвазивного кандидоза)

- Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.
- Микафунгин, по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.
- Анидулафунгин, в первый день 200 мг, в последующие дни по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Абсолютными показаниями для стартовой терапии эхинокандинами являются тяжелое состояние больного или развитие кандидемии (инвазивного кандидоза) на фоне профилактики азоловыми препаратами (флуконазол).

Альтернативные препараты

- Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.
- Амфотерицин В, по 0,7—1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Амфотерицин В назначают только при отсутствии других противогрибковых препаратов в клинике ввиду его высокой токсичности и низкой эффективности.

Назначение флуконазола допустимо только при нетяжелом состоянии и при отсутствии у больного применения противогрибковых препаратов из группы азолов для профилактики. Флуконазол назначают внутривенно, в первый день 800 мг 1 раз в сутки, в последующие дни по 400 мг 1 раз в сутки.

Больным с кандидемией и инвазивным аспергиллезом предпочтительно назначение вориконазола (вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг 2 раза в сутки внутрь).

Сочетания противогрибковых препаратов в качестве первой линии терапии кандидемии (инвазивного кандидоза) не используют.

Антимикотики, назначаемые после идентификации и определения чувствительности возбудителя кандидемии (инвазивного кандидоза)

Выделение *Candida glabrata*

Препараты выбора:

- каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки;
- микафунгин, по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки;
- анидулафунгин, в первый день 200 мг, в последующие дни по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Альтернативный препарат:

- липидный комплекс амфотерицина В, 3—5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Выделение *Candida parapsilosis*

Препараты выбора:

- флуконазол, в первый день 800 мг внутривенно 1 раз в сутки, в последующие дни по 400 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки;
- вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.

Выделение *Candida krusei*

- Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.
- Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.
- Микафунгин, по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.
- Анидулафунгин, в первый день 200 мг, в последующие дни по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.
- Липидный комплекс амфотерицина В, 3—5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Итраконазол в капсулах и в суспензии, как и позаконазол в суспензии, не назначают в качестве стартовой терапии кандидемии или острого диссеминированного кандидоза.

Длительность лечения. Системный противогрибковый препарат отменяют при наличии всех нижеуказанных критериев:

- регрессия клинических проявлений инфекции;
- гранулоцитов в гемограмме более $0,5 \times 10^9/\text{л}$;
- прошло две недели от последней положительной гемокультуры;
- ликвидация очагов диссеминации кандидоза (если был диагностирован диссеминированный кандидоз).

Одним из ведущих факторов, оказывающих влияние на излечение, является восстановление гранулоцитов на фоне противогрибковой терапии.

Персистирующая кандидемия:

- наличие симптомов сепсиса;
- повторное выделение *Candida* spp. при посевах крови.

При персистирующей кандидемии крайне важно исследовать чувствительность грибов к противогрибковым препаратам, поскольку может сформироваться вторичная резистентность.

При персистирующей кандидемии проводят замену препарата согласно результатам определения чувствительности или переходят на сочетанную терапию.

Хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз

Симптомы. Ведущий симптом — лихорадка на фоне лечения антибиотиками, которая возникает в период гранулоцитопении и сохраняется при повышении уровня лейкоцитов (гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$); у части больных может быть боль в животе, в биохимических анализах крови

возможно повышение активности щелочной фосфатазы и печеночных аминотрансфераз.

Диагностика. Проводят УЗИ, КТ или МРТ (наиболее высокая чувствительности) печени и селезенки. При гепатолиенальном кандидозе обнаруживаются множественные очаги деструкции размерами до 2 см. Наиболее часто вовлекаются печень и селезенка, реже почки. По возможности осуществляют биопсию этих образований с исследованием в лабораториях микробиологии (прямая микроскопия, посев) и гистологии. Отрицательные результаты биопсии не исключают диагноз гепатолиенального кандидоза.

Контрольные исследования (УЗИ, КТ или МРТ) при лечении гепатолиенального кандидоза противогрибковыми препаратами проводят не ранее чем через 3—4 недели и обязательно вне нейтропении. Обращают внимание на размеры очагов и их плотность. Исследование в период нейтропении может дать ложноположительные результаты о сокращении размеров очагов.

Показания к назначению противогрибковых препаратов: лихорадка на фоне лечения антибиотиками, которая сохраняется при повышении количества лейкоцитов (гранулоцитов в гемограмме более $0,5 \times 10^9/\text{л}$), и выявление множественных очагов в печени и/или селезенке по данным УЗИ, КТ или МРТ.

Лечение

Показание: нетяжелое состояние больного и отсутствие профилактического применения препаратов азолового ряда.

- Флуконазол, 400 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки.

Показания: тяжелое состояние больного, развитие хронического диссеминированного кандидоза на фоне профилактики препаратами азолового ряда (флуконазол), отсутствие клинического эффекта при лечении флуконазолом.

- Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.
- Микафунгин, по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.
- Анидулафунгин, в первый день 200 мг, в последующие дни по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.
- Амфотерицин В, по 0,7—1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

После ликвидации лихорадки (через 1—2 недели) проводят замену этих препаратов на флуконазол (400 мг внутрь или внутривенно 1 раз в сутки) ввиду необходимости длительного лечения данной патологии.

Длительность лечения составляет от 3 до 6 месяцев. При ранней отмене противогрибкового препарата наблюдается высокая частота рецидивов инфекции. Критериями отмены противогрибкового препарата являются кальцификация или регрессия очагов.

Инвазивный кандидоз ЦНС

У взрослых больных инвазивный кандидоз ЦНС возникает при диссеминации кандид из крови или является осложнением нейрохирургиче-

ских операций (шунтирование и др.). Проявления кандидоза ЦНС — менингит (ведущее проявление), возможны множественные абсцессы в веществе головного мозга, большого размера солитарный абсцесс, эпидуральные абсцессы.

Симптомы аналогичны симптомам бактериального менингита. При абсцедировании появляется очаговая симптоматика поражения ЦНС.

Диагностика. Обнаружение *Candida* spp. при микроскопии либо в культуре спинномозговой (СМЖ) жидкости или биоптатов головного мозга. При кандидозном менингите, как и при бактериальном, в СМЖ определяется нейтрофильный плеоцитоз. Специфические радиологические признаки абсцессов кандидозной этиологии отсутствуют.

Лечение

Стартовая терапия (первые недели)

- Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.
- Липидный комплекс амфотерицина В, 3—5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки, ± (в течение нескольких первых недель) флуцитозин, 25 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки.

При стабилизации состояния после лечения липидной формой амфотерицина В:

- Флуконазол, 400—800 мг внутривенно 1 раз в сутки при выделении флуконазолчувствительных *Candida* spp.
- Вориконазол, по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.

Вориконазол и флуконазол хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер. Итраконазол, позаконазол, амфотерицин В и его липидные формы плохо проходят через гематоэнцефалический барьер. При лечении липидными формами амфотерицина В в веществе головного мозга создаются высокие концентрации, причем у липосомального амфотерицина В они выше, чем у липидного комплекса или обычного амфотерицина В. Комбинация амфотерицина В с флуцитозином обладает синергидным действием. Лечение кандидоза ЦНС не проводят эхинокандинами.

Длительность лечения. Лечение занимает продолжительный период — до ликвидации всех клинических и радиологических симптомов инфекции, нормализации состава СМЖ. Нейрохирургическим больным удаляют инфицированные шунты.

Кандидозный эндофтальмит

Кандидозный эндофтальмит — это воспаление внутренних оболочек глаза с формированием абсцесса (абсцессов) в стекловидном теле. Возникает при диссеминации кандид из крови.

Симптомы. Основной симптом — снижение остроты зрения вплоть до развития слепоты.

Диагностика. Во всех случаях необходима консультация офтальмолога. При офтальмоскопии на сетчатке определяются множественные белесоватые очаги.

Лечение

При обширном поражении: амфотерицин В, 0,7—1 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки, в сочетании с флуцитозином, 25 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки.

При нетяжелых проявлениях: флуконазол, 400—800 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки.

Отсутствие эффекта от лечения либо непереносимость амфотерицина В в сочетании с флуцитозином или флуконазола:

- Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3—4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.
- Липидный комплекс амфотерицина В, 3—5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

В тяжелых ситуациях проводится частичная витрэктомия.

В стекловидном теле создается высокая концентрация вориконазола, низкая концентрация эхинокандинов (каспофунгина, микафунгина, анидулафунгина).

Длительность лечения составляет 4—6 недель. Критерии отмены противогрибковых препаратов — ликвидация клинических симптомов инфекции и регрессия или стабилизация размеров очагов, выявляемых при офтальмоскопии.

Кандидозный эндокардит, перикардит, миокардит, тромбофлебит

У иммунокомпрометированных больных эти осложнения возникают при гематогенной диссеминации *Candida* spp.

Симптомы — как при бактериальном поражении.

Диагностика. Обнаружение *Candida* spp. в материале из пораженных клапанов сердца, эндокарда и др. или наличие непосредственной связи между выделением *Candida* spp. из гемокультуры и появлением симптомов диссеминации инфекционного процесса.

Лечение

Препарат выбора

- Каспофунгин, в первый день 70 или 150 мг, в последующие дни по 50 или 150 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Альтернативный препарат

- Липидный комплекс амфотерицина В, 3—5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

При стабилизации симптомов инфекции (улучшении) и при выделении флуконазолчувствительных *Candida* spp.

- Флуконазол, 400—800 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки.

Оперативное лечение: удаление инфицированных клапанов сердца, перикардэктомия при перикардите.

Длительность лечения кандидозного эндокардита после хирургического вмешательства составляет не менее 6 недель; при наличии абсцессов и других осложнений лечение занимает более продолжительный период. Если операцию на клапанах не проводят, то назначают пожизненно флуконазол в дозе 400—800 мг в сутки внутрь или внутривенно 1 раз в сутки.

Лечение кандидозного перикардита и миокардита продолжается несколько месяцев.

Кандидоз мочевыводящих путей

Клинические проявления — цистит, пиелонефрит, острый диссеминированный кандидоз.

Факторы риска. К факторам риска относят факторы, индуцирующие развитие инвазивного кандидоза, дополнительный фактор — катетеризация мочевого пузыря.

Симптомы. При кандидозном цистите — частые болезненные мочеиспускания; при пиелонефрите — боль в поясничной области, боль при мочеиспускании, температура; при гематогенной диссеминации кандид может быть только лихорадка.

Диагностика. Диагноз ставят на основании выделения *Candida* spp. из мочи. Необходимо провести идентификацию возбудителя до вида и определить его чувствительность.

Показания к назначению противогрибковых препаратов: наличие признаков инфекции и неоднократное (не менее двух раз) выделение *Candida* spp. из мочи; бессимптомная кандидурия у больных с нейтропенией.

Бессимптомная кандидурия у больных **без нейтропении** свидетельствует о колонизации слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих путей кандидами, лечение противогрибковыми препаратами не проводят. У этих больных устранение факторов риска, например отмена антибиотиков или глюкокортикоидов либо удаление катетера из мочевого пузыря, приводит к прекращению выделения кандид из мочи.

Лечение

Кандидозный цистит

Выделение флуконазолчувствительных *Candida* spp.

- Флуконазол, 200 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки.

Выделение флуконазолрезистентных *Candida* spp.

- Амфотерицин В, 0,3—0,6 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.
- Флуцитозин, по 25 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки.

Орошение мочевого пузыря амфотерицином В допустимо лишь при выделении флуконазолрезистентных *Candida* spp., например *Candida*

glabrata. Необходимо отметить, что при таком методе лечения наблюдается высокая частота рецидивов.

Кандидозный пиелонефрит

Выделение флуконазолчувствительных *Candida spp.*

- Флуконазол, 400 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки.

Выделение флуконазолрезистентных *Candida spp.*

- Амфотерицин В, 0,5—0,7 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки, — монотерапия или в сочетании с флуцитозином, по 25 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки.

Липидные формы амфотерицина В не применяют для лечения кандидозного пиелонефрита по причине низкой концентрации препарата в паренхиме почек. По той же причине не назначают эхинокандиды и вориконазол.

Длительность лечения кандидозного цистита флуконазолом составляет 2 недели. Если цистит обусловлен флуконазолрезистентными *Candida spp.*, то лечение амфотерицином В или флуцитозином проводят в течение 7—10 дней.

Продолжительность лечения кандидозного пиелонефрита составляет 2 недели.

Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов

Данный подход подразумевает назначение системных противогрибковых препаратов при первых симптомах инвазивного микоза (как правило, это только высокая температура) у отдельной группы больных гемобластозами с предполагаемой длительной нейтропенией, к которой относят больных острым лейкозом, миелодиспластическим синдромом, реципиентов аллогенных СКК.

Показания к эмпирическому назначению системных противогрибковых препаратов: при нейтропении — на 4—7-й день персистирующей лихорадки или при повторном подъеме температуры на фоне адекватной терапии антибиотиками широкого спектра действия при условии отсутствия других клинических симптомов, а также радиологических и лабораторных данных за иную инфекцию или другой инвазивный микоз.

Лечение

Препарат выбора

- Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Абсолютные показания для назначения каспофунгина: высокий риск возникновения сочетанной токсичности (больные после трансплантации аллогенных СКК), тяжелое соматическое состояние (нарушения ритма сердца, дыхательная недостаточность), тяжелые токсические реакции на введение амфотерицина В.

Альтернативные препараты

- Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом на пероральный прием по 200 мг 2 раза в сутки.

- Амфотерицин В, 0,8—1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Амфотерицин В назначают при стабильной гемодинамике, нормальной функции почек, нормальном уровне калия в крови, отсутствии одновременного применения нефротоксичных препаратов, отсутствии острой почечной недостаточности в анамнезе. При наличии вышеуказанных признаков применение амфотерицина В не рекомендуется.

- Липидный комплекс амфотерицина В, 5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.
- Коллоидно-дисперсная форма амфотерицина В, 4 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Липидные формы амфотерицина В назначают при почечной недостаточности (превышение допустимого уровня креатинина в сыворотке на 10—15%, подтвержденное двумя исследованиями) и тяжелых токсических реакциях при инфузии амфотерицина В.

Длительность лечения составляет 10—14 дней.

Превентивная терапия инвазивного микоза

Этот подход к лечению инвазивных микозов при гемобластозах стали реализовывать после существенного прорыва в диагностике инвазивного аспергиллеза — создания теста на антиген *Aspergillus* spp. (галактоманнан) и совершенствования радиологических исследований (появление компьютерной томографии высокого разрешения, мультиспиральной компьютерной томографии).

Данный подход представляет собой раннюю терапию инвазивного микоза — назначение противогрибковых препаратов при начальных признаках инвазивного микоза после определения галактоманнана или проведения компьютерной томографии легких.

Следует отметить, что полного согласия в отношении показаний к превентивной терапии противогрибковыми препаратами нет, однако лечение начинают после получения результатов лабораторных и/или радиологических исследований, свидетельствующих о наличии возможной инфекции. Температура при этой тактике не является обязательным симптомом, поскольку инвазивный аспергиллез может протекать без лихорадки.

Показаниями к превентивной терапии противогрибковыми препаратами являются двукратный положительный результат определения антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) в крови в отсутствие пневмонии и, наоборот, пневмония с радиологическими признаками, не строго характерными для инвазивного аспергиллеза, которая сохраняется или прогрессирует на фоне применения антибиотиков у больных с факторами риска инвазивного аспергиллеза.

Превентивную терапию противогрибковыми препаратами проводят больным, входящим в группу высокого риска возникновения инвазивного аспергиллеза (острый лейкоз, миелодиспластический синдром, реципиенты аллогенных СКК).

Лечение

- Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом на пероральный прием по 200 мг 2 раза в сутки.
- Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Инвазивный аспергиллез

Инвазивный аспергиллез является ведущей грибковой инфекцией в современной гематологии. В общей структуре инвазивных микозов у больных гемобластозами доля инвазивного аспергиллеза достигает 80%. Первичный очаг локализуется в легких (90—95%) и в придаточных пазухах носа (5—10%). Инвазивный аспергиллез преобладает у реципиентов аллогенных СКК, особенно неродственных, у больных острым лейкозом, чаще при миелоидном варианте, и миелодиспластическом синдроме.

Возбудители — в основном *Aspergillus fumigatus* и *Aspergillus flavus*, реже *Aspergillus niger* и другие виды.

Факторы риска. Основными факторами, индуцирующими развитие инвазивного аспергиллеза, являются гранулоцитопения (нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9$ /л) длительностью 10 и более дней на момент диагностики или в течение 60 дней до развития инвазивного аспергиллеза; трансплантация аллогенных СКК, лечение глюкокортикоидами и другими препаратами, приводящими к подавлению функции Т-лимфоцитов (циклоспорин, блокаторы ФНО α , алемтузумаб). Высокое содержание *Aspergillus* spp. в воздухе стационара при ремонтно-строительных работах приводит к учащению случаев инвазивного аспергиллеза.

Инвазивный аспергиллез легких

Симптомы. Начальные признаки скудные, в большинстве случаев бывает только лихорадка. В то же время температура не относится к специфическим симптомам инвазивного аспергиллеза: инфекция может развиваться при нормальной или субфебрильной температуре, особенно у реципиентов аллогенных СКК. Другими симптомами являются кашель, сухой или с мокротой, кровохарканье, боль в грудной клетке, одышка. При прогрессировании инфекции могут возникнуть легочное кровотечение, дыхательная недостаточность, спонтанный пневмоторакс. У 30—40% больных происходит диссеминация инвазивного аспергиллеза, чаще в головной мозг или печень. В головной мозг аспергиллы попадают гематогенным путем или распространяясь из околоносовых пазух.

Диагностика инвазивного аспергиллеза легких

Критерии диагностики инвазивного аспергиллеза легких:

- изменения в легких, характерные для инвазивного аспергиллеза, выявленные при КТ или рентгенографии грудной клетки;
- выделение культуры *Aspergillus* spp. из мокроты, жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) или биоптата легкого либо обнаружение истинного септированного мицелия из биоптата (аспирата) при гистологическом или цитологическом исследовании;
- выявление антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) в сыворотке (индекс оптической плотности от 0,5 до 0,7 при исследовании двух образцов сыворотки или 0,7 и более при исследовании одного образца);
- выявление антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (индекс оптической плотности 1,0 и более).

Радиологические особенности инвазивного аспергиллеза легких

- Ранняя диагностика инвазивного аспергиллеза легких возможна только по данным современной компьютерной томографии — КТ высокого разрешения или мультиспиральной КТ. Рентгенография из диагностики инвазивного аспергиллеза должна быть исключена по причине позднего выявления поражений в легких.
- Радиологические проявления инвазивного аспергиллеза легких не являются строго специфичными. Характерны очаги с ровными контурами или инфильтраты треугольной формы, обращенные основанием к плевре, преобладает субплевральное расположение. На раннем этапе инфекции определяется симптом «ореола» (область разрежения, которая представляет собой геморрагический инфильтрат, окружающий некротизированную ткань легкого), в более отдаленные сроки — симптом «серпа» (формирование воздушной полости в виде полумесяца) или образование полости.

Диагноз инвазивного аспергиллеза устанавливают на основании наличия факторов риска, радиологических изменений, характерных для инвазивного аспергиллеза, в сочетании с микологическим подтверждением (положительный результат определения галактоманнана в крови или жидкости БАЛ, либо выделение культуры *Aspergillus* spp. из биоптата или жидкости БАЛ, либо обнаружение истинного септированного мицелия при микроскопии биоптата или жидкости БАЛ).

Мониторинговые исследования

В процессе лечения противогрибковыми препаратами проводят мониторинг:

- определение антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) в крови 1—2 раза в неделю;
- КТ легких каждые 2 недели, при клинической неэффективности лечения — чаще.

Стойко положительные результаты определения галактоманнана (индекс оптической плотности $> 0,5$) при терапии инвазивного аспер-

гиллеза относятся к неблагоприятным факторам прогноза (достоверно выше летальность).

При повышении числа нейтрофилов (более $0,5 \times 10^9/\text{л}$) объем поражения в легких может увеличиваться, в то время как отмечается улучшение клинического состояния больного. В этих случаях модификацию противогрибковой терапии не проводят.

Радиологические проявления, относящиеся к характерным для инвазивного аспергиллеза, могут быть при инфекции, вызванной другими микроорганизмами, или при иных патологических состояниях. Это следует учитывать, особенно когда диагноз инвазивного аспергиллеза установлен только по данным радиологического исследования без микологического подтверждения. В таких случаях при клинической и радиологической неэффективности противогрибковой терапии активно проводят инвазивные диагностические исследования легких (БАЛ, биопсия).

Лечение инвазивного аспергиллеза

Основные принципы эффективной терапии инвазивного аспергиллеза:

- своевременная диагностика;
- незамедлительное назначение противогрибковых средств при подозрении на инвазивный аспергиллез;
- назначение эффективных препаратов на первом этапе лечения.

Не следует стремиться доказывать этиологию всех случаев инвазивного аспергиллеза, проводя биопсию легкого или ожидая результаты культуральных исследований; необходимо назначать эффективные противогрибковые препараты в адекватных дозах при подозрении на аспергиллез. Такая тактика обусловлена стремительным ростом мицелиальных грибов, особенно у больных с нейтропенией, когда в течение 24 часов *Aspergillus* spp. в паренхиме легкого разрастаются на 1—2 см.

Препарат выбора

- Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом в дальнейшем на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки (прием натощак или через 1 час после еды).

Вориконазол не назначают больным печеночными порфириями. Этой категории больных лечение проводят каспофунгином.

Альтернативные препараты

- Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.
- Липидный комплекс амфотерицина В, 5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.
- Амфотерицин В, 1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Лечение амфотерицином В проводят только в тех случаях, когда в стационаре нет других препаратов, рекомендованных для лечения инвазив-

ного аспергиллеза. Не назначают амфотерицин В больным с почечной недостаточностью, а также при одновременном лечении другими нефротоксичными препаратами.

Не начинают лечение инвазивного аспергиллеза итраконазолом по причине низкой биодоступности препарата, а также позаконазолом в суспензии.

Лечение инвазивного аспергиллеза не проводят микафунгином ввиду отсутствия доказательств эффективности данного препарата при этой патологии.

Использовать сочетание противогрибковых препаратов в качестве терапии первой линии не рекомендуется.

Тактика цитостатической терапии при инвазивном аспергиллезе у взрослых пациентов

- Введение цитостатических препаратов приостанавливают во всех случаях терапии острого лимфобластного лейкоза.
- Удлиняют интервалы между курсами ПХТ при ремиссии.
- Следующий курс ПХТ больным в ремиссии проводят с меньшим миелосупрессивным эффектом.
- Курс ПХТ больным в ремиссии проводят при сокращении очага на 50% от исходной величины.
- При РТПХ сокращают дозу глюкокортикоидов или назначают иммуносупрессивные препараты другого ряда.

Хирургическое лечение инвазивного аспергиллеза легких — удаление инфильтратов:

- расположенных около крупных сосудов или перикарда;
- при активном кровохарканье из отдельного очага;
- приведших к инвазии в плевральную полость или ребра.

Длительность терапии составляет не менее 6—12 недель.

Критерий отмены противогрибкового препарата — регрессия очагов в легких.

Нормальные значения галактоманна в сыворотке крови или в жидкости БАЛ не являются основанием для прекращения противогрибковой терапии.

У больных, излеченных от инвазивного аспергиллеза, в легких могут определяться остаточные изменения в виде паренхиматозных тяжей или небольших полостей. Этим больным вновь назначают противогрибковые препараты в период очередной иммуносупрессии.

Применения итраконазола у больных гемобластозами следует избегать по причине его низкой эффективности.

Инвазивный аспергиллезный риносинусит

Симптомы: затруднение носового дыхания, выраженная локальная боль в области пораженной околоносовой пазухи, периорбитальный отек на стороне поражения, асимметрия лица. На слизистой оболочке нижней стенки и/или перегородки носового хода имеются некроз или изъязвления. При прогрессировании инвазивного аспергиллеза возни-

кает деструкция мягкого и твердого неба, деструкция костей лицевой части черепа.

Диагностика аспергиллезного риносинусита:

- радиологические признаки инфекции в придаточных пазухах носа;
- выделение культуры *Aspergillus* spp. из биоптата некротизированной слизистой оболочки носа или аспирата придаточных пазух носа либо обнаружение мицелия грибов при гистологическом или цитологическом исследовании биоптата (аспирата).

Лечение аспергиллезного риносинусита: используют те же препараты, что при инвазивном аспергиллезе легких.

Резистентный инвазивный аспергиллез

Критерии диагностики: сохранение клинических признаков инфекции и отрицательная динамика в легких по данным КТ не ранее чем через 7 дней от начала лечения.

Лечение

Назначают сочетание противогрибковых препаратов, добавляя к вориконазолу каспофунгин, или назначают противогрибковый препарат другой группы, отменяя препарат первой линии.

Варианты терапии

- Сочетание вориконазола и каспофунгина (в стандартных дозах внутривенно).
- Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.
- Липидный комплекс амфотерицина В, 5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.
- Позаконазол, по 400 мг внутрь 2 раза в сутки, если не использовались азолы на первом этапе лечения инвазивного аспергиллеза.

Дополнительные методы лечения инвазивного аспергиллеза

- Применение препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора допустимо у больных инвазивным аспергиллезом. Тем не менее эти препараты не относятся к абсолютно необходимому компоненту терапии, поскольку нет убедительных доказательств их эффективности при инвазивном аспергиллезе.
- Интерферон γ используют в дополнение к противогрибковой терапии при рефрактерном инвазивном аспергиллезе.
- Трансфузии гранулоцитов могут быть применены при рефрактерном к лечению инвазивном аспергиллезе. При переливании крайне важным является адекватное количество гранулоцитов, что затрудняет реализацию этого метода терапии у взрослых. Введение гранулоцитов может осложниться развитием трансфузионных реакций; к наиболее тяжелым относятся нарушения дыхания вследствие гипоксии и внезапное появление легочных инфильтратов.

Инвазивный аспергиллез ЦНС

Поражение аспергиллами ЦНС происходит в результате диссеминации — гематогенной или из соседнего органа (инвазия грибов из околоносовых пазух).

Критерии диагностики:

- неврологические симптомы (судороги, гемипарез, нарушения сознания и др.);
- выявление очагов в головном мозге при КТ или МРТ;
- наличие первичного очага инвазии аспергиллами в легких или околоносовых пазухах.

В части случаев возможен положительный результат определения антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнана) в спинномозговой жидкости.

Лечение инвазивного аспергиллеза ЦНС

Лечение включает назначение противогрибкового препарата и, по возможности, хирургическое удаление очага в головном мозге.

Препарат выбора

- Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом в дальнейшем на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки (прием натощак или через 1 час после еды).

При непереносимости или неэффективности вориконазола назначают:

- Липидный комплекс амфотерицина В, 5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.
- Позаконазол, по 400 мг внутрь 2 раза в сутки.

Противогрибковые препараты, включая амфотерицин В, интратекально или в очаг поражения не вводят.

Хирургическое лечение заключается в резекции очага в головном мозге, которую проводят при условии, что не будет усугубления неврологических нарушений.



**Т. Ц. Гармаева, Е. А. Михайлова,
С. М. Куликов, Ф. П. Филатов,
А. Б. Судариков, В. Г. Савченко**

**Протокол мониторинга
вирусологического статуса
больных заболеваниями
системы крови как группы
высокого риска
внутрибольничного
инфицирования
гемотрансмиссивными
вирусными инфекциями**

Руководители протокола

В. Г. Савченко

С. М. Куликов

Координаторы

Т. Ц. Гармаева
+7 (903) 252-79-19
garmaeva@yandex.ru

Е. А. Михайлова
тел. +7 (495) 613-2690
mea@blood.ru

Ответственные соисполнители

А. Б. Судариков

Ф. П. Филатов

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Риск внутрибольничного инфицирования пациентов гемотрансмиссивными вирусными инфекциями, из которых наиболее опасны гепатит В, гепатит С и ВИЧ-инфекция, до настоящего времени является одной из важнейших проблем здравоохранения в мире и в России [1—3]. Особенно актуальна данная проблема у гематологических больных как группы высокого риска инфицирования перечисленными инфекциями [4—6]. Больные заболеваниями системы крови представляют уникальную популяцию, которой проводят длительную программную цитостатическую и иммуносупрессивную терапию основного заболевания. Проведение такого высокоэффективного, но и многозатратного лечения невозможно без адекватной заместительной трансфузионной терапии донорскими компонентами крови, оптимальный уровень которой еще не достигнут [7—9]. Последние десятилетия деятельности мировых служб крови показали, что при трансфузиях донорских компонентов крови риск передачи гемотрансмиссивных вирусных инфекций значителен [2]. Специфическое серологическое скрининг-тестирование доноров уменьшает, но полностью не исключает возможную передачу вирусных агентов [2, 10—12]. Одним из основных и ведущих факторов риска инфицирования вирусами гепатитов В и С (ВГВ и ВГС) больных заболеваниями системы крови являются многочисленные, массивные по объему трансфузии.

По данным официальной статистики, в России, несмотря на снижение заболеваемости острыми гепатитами В и С, наблюдается высокий уровень регистрации хронических гепатитов В и С [13]. В структуре хронических вирусных гепатитов в г. Москве более 80% приходится на хронический гепатит С. По данным И. В. Шахгильдяна и соавт., диагностика хронических гепатитов В и С в нашей стране остается далеко не полной, и значительная часть больных хроническими формами инфекции с легкими и умеренно выраженными клинико-лабораторными симптомами проходят как «носители гепатитов В и С», несмотря на наличие у них отчетливо выраженного, активного инфекционного процесса в печени [13]. Неблагополучная эпидемиологическая ситуация в стране по распространенности ВГВ и ВГС среди населения неизбежно сказывается на отборе потенциальных доноров крови и осложняет обеспечение вирусной безопасности трансфузий компонентов крови. Как правило, остро протекающие инфекционные заболевания, причиной которых служит заражение ВГВ и/или ВГС, своевременно распознают и диагностируют. Больные хроническими гепатитами В и С, которые протекают чаще всего незаметно и для больного, и для окружающих его лиц, являются основным источником и резервуаром этих вирусов в популяции. До 96% больных острым гепатитом В заражаются от лиц с хроническими формами ВГВ-инфекции [13].

На этом фоне критически высок риск инфицирования ВГВ и ВГС больных заболеваниями системы крови, являющихся реципиентами

многочисленных компонентов крови от большого числа разных доноров. За время госпитализации и продолжительного лечения больным выполняются многочисленные лечебно-диагностические манипуляции, оперативные вмешательства, инвазивные исследования [14, 15]. Скудость и неспецифичность симптомов хронических вирусных заболеваний печени приводит к поздним обращениям за врачебной помощью. Значительно чаще положительные тесты на маркеры ВГВ и ВГС обнаруживаются при обследованиях случайно. Вирусологическое обследование и мониторинг вирусологического статуса доноров компонентов крови заслуживает самого пристального внимания из-за возможности получить от них инфицированные компоненты крови. Высокая распространенность ВГВ и ВГС среди населения может отражаться и на донорской популяции, но популяция доноров не является простым слепком общей популяции. Перечень общеизвестных, традиционных популяционных факторов риска инфицирования ВГВ и ВГС может служить критерием для выделения определенных социальных и демографических групп риска [16]. Повышенная частота обнаружения ВГВ и ВГС в той или иной группе риска связана с частотой, длительностью, интенсивностью кровоконтактов с источником инфекции — больным или носителем. Вероятность инфицирования ВГВ и ВГС больных зависит от характера профессиональной деятельности доноров, неблагоприятных социально-экономических условий, а также от путей и способов передачи инфекции. В каждой социодемографической или медицинской группе риска присутствует свой набор факторов риска, воздействующих с определенной интенсивностью и частотой. Именно вклад каждого фактора риска в общий суммарный риск инфицирования больного гемотрансмиссивными вирусными инфекциями служит своеобразным индикатором для отбора доноров компонентов крови.

За последние десятилетия разработаны и стали широко доступны в клинической практике высокочувствительные молекулярно-генетические методы выявления нуклеиновых кислот и антигенов ВГВ и ВГС, благодаря чему произошли кардинальные изменения в расшифровке и понимании биологии этих повсеместно распространенных гемотрансмиссивных вирусов [17, 18]. Изменились и клиническая картина гепатитов В и С, и течение инфекционного процесса, и их диагностика. Значительно чаще стали регистрировать латентные, бессимптомные, вызванные мутантными штаммами вирусов формы инфекционного поражения печени. Посттрансфузионные гепатиты В и С чаще всего проявляются именно как хронические вирусные инфекции, отличающиеся стертостью течения и скудостью клинических и биохимических симптомов даже у больных без нарушений иммунитета. У больных с нарушенным иммунитетом отмечается наиболее высокая частота хронического течения гепатитов В и С. Дисфункция клеточного и гуморального иммунитета способствует персистенции гепатотропных вирусов [19, 20]. Посттрансфузионное инфицирование ВГВ и ВГС больных с нарушениями иммунитета, как правило, приводит к бессимптомному и хроническому течению этих вирусных инфекций.

У больных заболеваниями системы крови на фоне программной иммуносупрессивной и химиотерапии создаются условия, при которых элиминация вируса с формированием первично-хронического течения гепатита становится практически невозможной [21]. Несмотря на малосимптомное течение гепатита С у больных гемобластозами и депрессиями кроветворения, когда затруднено выявление рутинных сывороточных вирусных маркеров, при гистологическом исследовании биоптатов печени обнаруживают тяжелые воспалительные изменения, вплоть до цирроза [22, 23]. Среди больных заболеваниями системы крови как группы высокого риска внутрибольничного трансфузионного инфицирования ВГВ и ВГС высока частота клинической манифестации гепатитов В и С после обнаружения первых положительных серологических и/или молекулярно-генетических маркеров вирусных инфекций. Вирусные гепатиты В и С у этих больных протекают чаще всего с незначительной клинической симптоматикой на фоне выраженной иммуносупрессии вследствие основного заболевания и проводимой цитостатической, иммуносупрессивной терапии. Кроме того, у данной группы больных появление признаков дисфункции печени, печеночного повреждения и печеночной недостаточности может быть обусловлено другими причинами, среди которых наиболее частые — специфическое поражение печени, токсические эффекты цитостатических, антибактериальных, противогрибковых, противовирусных препаратов, а также инфицирование другими вирусами, преимущественно герпесвирусами и парвовирусом В19 [24—26]. Поэтому раннее, своевременное выявление преимущественно прямых и достоверных молекулярно-генетических маркеров ВГВ и ВГС имеет для этой когорты больных чрезвычайно важное значение. Раннее проведение тестов на маркеры ВГВ и ВГС необходимо для своевременной диагностики и принятия профилактических и терапевтических решений по ведению больных с гепатитами В и С, а также для оценки, контроля и управления эпидемиологической обстановкой в отделении.

Успешно завершив все этапы высокотехнологичного лечения, пациент возвращается к обычной повседневной жизни, часто не зная о своем нынешнем вирусологическом статусе по ВГВ и ВГС. Без активного мониторинга вирусологического статуса больных с нарушениями иммунитета из групп высокого риска инфицирования гемотрансмиссивными инфекциями об изменениях статуса и сероконверсии могут не подозревать ни врач, ни больной. Не имея информации о своем возможном инфицировании ВГВ и/или ВГС, не предпринимая никаких профилактических и противоэпидемических мер, успешно излечившиеся больные заболеваниями системы крови пополняют когорту резервуаров и источников заражения ВГВ и ВГС, в том числе внутрибольничного. Согласно литературным данным, корреляции между клиническими проявлениями хронических гепатитов В и С и вирусной нагрузкой нет, особенно при коинфицировании, что наиболее характерно для гематологических больных [27, 28]. По данным Blackard с соавт. [29], при коинфицировании ВГС + ВГВ вирусная нагрузка намного выше, чем при моноинфицировании.

При латентном течении острых и хронических гепатитов В и С у больных с нарушенным иммунитетом может быть обнаружен активный репликативный процесс с высокой вирусной нагрузкой [22, 30]. С другой стороны, бессимптомное течение вирусного поражения печени, своевременно не диагностированное в ходе программной терапии острых лейкозов и апластической анемии, может довольно быстро привести к развитию острой печеночной недостаточности и смертельному исходу уже после завершения терапии основного заболевания, когда происходит восстановление нарушенных функций гуморального и клеточного иммунитета.

По данным проведенного нами исследования, на фоне высоких темпов изменения вирусологического статуса больных заболеваниями системы крови была выявлена высокая распространенность коинфицирования ВГВ + ВГС. При помощи статистического анализа показано, что вероятность последовательного или одновременного коинфицирования ВГВ + ВГС у больных намного выше, чем вероятность первоначального изолированного моноинфицирования ВГВ или ВГС. Доказано, что риски инфицирования ВГВ и ВГС не являются независимыми. Из полученных данных следует, что если у больного из группы высокого риска обнаружен любой маркер ВГВ и/или ВГС, то необходим целенаправленный расширенный вирусологический мониторинг и по ВГВ, и по ВГС для активного выявления коинфицирования этими двумя вирусами. По данным этого же проспективного исследования, у больных, коинфицированных ВГВ + ВГС, отмечается самая высокая частота клинической манифестации гепатитов В и С. Диагностика коинфицирования ВГВ + ВГС вследствие вирусного взаимодействия и возможного взаимного ингибирующего влияния даже у иммунокомпетентных лиц представляет немалые трудности. У больных заболеваниями системы крови без мониторинга вирусологического статуса по ВГВ и ВГС обнаружить коинфицирование еще труднее и не всегда возможно. Поэтому выявление этого, безусловно, отягощающего фактора у больных с нарушенным иммунитетом должно стать предметом дальнейшего изучения.

Проблема гепатитов В и С у больных заболеваниями системы крови, получающих многочисленные трансфузии и большое количество лечебно-диагностических манипуляций на фоне выраженных расстройств иммунитета, приобрела особую значимость, так как в условиях выраженной иммуносупрессии обнаруживать маркеры и интерпретировать общепринятые серологические и иммунологические тесты на маркеры ВГВ и ВГС сложно. Описано, что у больных со сниженным иммунитетом нарушаются последовательность и фазность появления специфических антигенов и антител к ВГВ и ВГС, вплоть до их отсутствия или невыявления в положенные сроки [31—34]. Поэтому больным заболеваниями системы крови как группе высокого риска трансфузионного и внутрибольничного инфицирования ВГВ и ВГС требуется повышенное комплексное клиническое и эпидемиологическое внимание с целью своевременного выявления прямых, ранних, высокочувствительных молекулярно-генетических и более поздних, иммунологически опосредован-

ных, специфических маркеров гепатитов В и С путем постоянного мониторинга за их вирусологическим статусом. Целенаправленный мониторинг темпов или динамики изменений вирусологического статуса больных на разных этапах программной терапии острых лейкозов и апластической анемии, включая трансплантацию стволовых кроветворных клеток, поможет в выборе дальнейшей профилактической и терапевтической тактики. Показано, что инфицирование ВГВ и ВГС de novo или реактивация латентного инфекционного процесса (что крайне сложно дифференцировать в условиях высоких ежедневных нагрузок вышеперечисленных факторов риска) неизбежно приводят к клинической реализации заболевания — развитию гепатитов В и С, а также к увеличению риска смерти. Несмотря на разработку и успешное применение в последние годы новейших противовирусных препаратов, достичь полной эрадикации ВГВ и ВГС пока невозможно [35, 36].

Дисфункция клеточного и гуморального иммунитета, свойственная больным гемобластозами и депрессиями кроветворения и вследствие основного заболевания, и вследствие цитостатического и иммуносупрессивного лечения, также приводит к бессимптомности течения этих инфекций и ограничивает возможности стандартных иммунологических методов выявления антигенов этих вирусов и антител к ним. В этих условиях для обнаружения специфических маркеров ВГВ и ВГС нужен комплексный мониторинг вирусологического статуса с привлечением ПЦР-диагностики и современных методов иммуноферментного анализа. Нужен он и для диагностики у больных гемобластозами и депрессиями кроветворения латентных гепатитов В и С, которые чреватые неожиданно быстрым развитием опасных осложнений в случае восстановления иммунного ответа.

У больных заболеваниями системы крови имеется широкий спектр причин поражения печени. На этом фоне выявление больных, инфицированных ВГВ и ВГС, существенно затруднено. Поскольку клинические симптомы гепатитов В и С неспецифичны, а причин для изменений лабораторно-биохимических показателей функции печени у больных много, врач может утратить настороженность. Врачи часто думают о возможном токсическом повреждении печени вследствие лекарственного воздействия, не проводя больному расширенный вирусологический мониторинг по ВГВ и ВГС. О развитии у этих больных гепатитов В и С следует судить и на основании комплексной динамической оценки клинико-биохимических данных, и по результатам расширенного вирусологического тестирования. Проведение больным из группы высокого риска инфицирования ВГВ и ВГС, страдающим нарушениями иммунитета, только серологического, причем однократного тестирования на HBsAg и антитела к ВГС при поступлении в стационар не может считаться достаточным, в том числе вследствие недостаточности образования и защитных свойств противовирусных антител. Следовательно, в диагностике этих заболеваний у данной группы больных первостепенное значение приобретает не только выявление иммунологических маркеров, но и определение нуклеиновых кислот — ДНК ВГВ и РНК ВГС — с помощью

ПЦР. При суждении о наличии вирусемии и ее степени следует полагаться именно на эти данные обследования больного острым лейкозом или апластической анемией. Таким образом, специфическая диагностика гепатитов В и С у больных заболеваниями системы крови наряду с использованием общеизвестных, стандартных подходов к выявлению различных маркеров этих вирусов требует обязательного применения ПЦР-диагностики в связи с возможным нарушением процессов антителообразования вследствие расстройств иммунитета в результате основного заболевания, цитостатического воздействия и иммуносупрессивного лечения.

В период долгосрочного наблюдения за больными отмечалось значительное увеличение частоты обнаружения у них маркеров ВГВ и ВГС, особенно ВГВ, что, возможно, связано не только с новыми случаями инфицирования, но и с реактивацией ВГВ на фоне цитостатической, иммуносупрессивной, глюкокортикоидной терапии. У многих больных выявляли положительные маркеры коинфицирования обоими вирусами, что подтверждает взаимозависимость рисков инфицирования ВГВ и ВГС и косвенно соответствует литературным данным о том, что в условиях продолжающегося воздействия факторов риска инфицирование одним гепатотропным вирусом, нарушая и подавляя функцию Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺, повышает вероятность инфицирования другим гепатотропным вирусом, а также ВИЧ [39]. Мониторинг вирусологического статуса больных позволяет активно выявлять коинфицирование опасными гемотрансмиссивными вирусными инфекциями. Более того, инфицирование больных заболеваниями системы крови ВГВ статистически значимо коррелирует с увеличением риска летального исхода [относительный риск (HR) = 2,36]. Наиболее выражена указанная взаимосвязь у больных апластической анемией (HR = 4,26) и острыми лейкозами (HR = 1,83).

Применение ПЦР-диагностики для выявления маркеров активной репликации вирусов (ДНК ВГВ и РНК ВГС) изменило представление о масштабности проблемы гепатитов В и С у больных с нарушенным иммунитетом, получающих многочисленные трансфузии компонентов крови от большого числа доноров. У больных с нарушенным иммунитетом, имеющих факторы высокого риска инфицирования ВГВ и ВГС, использование ПЦР-диагностики служит необходимым условием для определения вирусемии. Результаты проведенного исследования показали, что обнаружить впервые специфические маркеры ВГВ и ВГС и проследить за их динамикой у больных с нарушенным иммунитетом можно только при длительном, регулярном и активном мониторинге этих показателей. Необходимо многократно, в динамике проводить исследования на ВГВ и ВГС в образцах костного мозга, биоптатах печени и селезенки больных, а не только в сыворотке или плазме крови. Наряду с гистологическим исследованием биоптатов костного мозга, печени и селезенки у больных острыми лейкозами и апластической анемией для диагностики вирусных инфекций следует выполнять иммуногистохимические исследования на антигены ВГВ и ВГС, так как именно эти результа-

ты являются наиболее значимыми для постановки диагноза гепатитов В и С у больных с нарушенным иммунитетом.

У больных гемобластозами и депрессиями кроветворения клиническое течение и диагностика гепатитов В и С отличаются значительным своеобразием, так как в большинстве случаев отсутствует адекватный иммунный ответ на внедрение вируса, нарушаются фазность и последовательность появления специфических антигенов и антител, что существенно затрудняет их выявление. Нарушения иммунитета у больных гемобластозами и депрессиями кроветворения ограничивают возможности стандартной иммунологической диагностики этих инфекций. Поэтому обнаружение молекулярно-генетических маркеров ВГВ и ВГС является абсолютно необходимым лабораторным методом диагностики у данной категории больных. Одна лишь серологическая диагностика гепатитов В и С у больных с факторами высокого риска не может считаться достаточной. Верификация диагноза гепатитов В и С у больных заболеваниями системы крови нередко приводит к необходимости прервать специфическую цитостатическую терапию, поскольку показано, что у больных острыми лейкозами, инфицированных ВГС, отмечаются периоды длительной аплазии костного мозга [38]. В свою очередь, длительные, затяжные перерывы в противоопухолевой терапии могут быть причиной повышения частоты развития рецидивов основного заболевания.

Таким образом, для ведения больных заболеваниями системы крови, которым заведомо требуются плановые переливания большого количества компонентов крови, особенно донорских тромбоцитов, необходимо с целью раннего выявления гемотрансмиссивных вирусных инфекций проводить лабораторный мониторинг вирусологического статуса качественными высокочувствительными методами генодиагностики.

Следует отметить, что в широкомасштабном использовании ПЦР-диагностики для выявления ДНК ВГВ и РНК ВГС нуждаются не только клинические, но и трансфузиологические подразделения службы крови страны — для тестирования доноров, исходного сырья для переработки, трансфузионных сред, компонентов крови, поступающих в клиники. Увеличение чувствительности тестирования пропорционально снижает остаточный риск трансфузионного инфицирования (ОРТИ) — основной количественный показатель вирусной безопасности службы крови. По данным, полученным из трех независимых друг от друга источников достоверной статистической информации большого объема, с помощью разных методов анализа была выполнена математическая оценка ОРТИ [40]. ОРТИ в России составляет в среднем 1 случай на 1057 единиц перелитых компонентов крови, что в 1000 раз превышает аналогичный показатель служб крови в странах Западной и Северной Европы, США, Канады.

Вирусная безопасность трансфузионной терапии — это глобальная проблема, решение которой возможно только целенаправленным и комплексным путем. Но уже сейчас, в качестве пилотного проекта, можно начинать с реформирования отдельных направлений, в частности создания специальной службы крови для больных — реципиентов многочис-

ленных трансфузий. Одной из основных причин высокой инфицированности ВГВ и ВГС компонентов крови является недостаточное управление популяцией доноров крови. Меры по обеспечению вирусной безопасности трансфузионной терапии для больных с заболеваниями системы крови должны быть направлены прежде всего на качественный и полноценный отбор доноров. Снижение ОРТИ гемотрансмиссивными вирусными инфекциями может быть достигнуто с помощью изменения процедур рекрутирования путем жесткого отбора доноров и перехода к безвозмездному донорству. Необходима организация кадрового донорства в виде создания регистров регулярно и полноценно обследуемых доноров для обеспечения компонентами крови реципиентов многочисленных трансфузий. Оптимальным решением является организация индивидуальных донорских пулов, подразумевающая максимально возможное уменьшение числа доноров компонентов крови на одного больного без снижения необходимого объема трансфузионной терапии. Для гематологических больных необходимо исключить возможность случайного донорства. При отборе доноров крови для больных с планируемой длительной трансфузионной терапией должны применяться более жесткие регламенты обследования с расширенным спектром лабораторных исследований, особенно в отношении ВГВ, и использованием высокочувствительных методов ПЦР-диагностики нуклеиновых кислот ВГВ и ВГС. Внедрение ПЦР-диагностики для тестирования доноров крови и костного мозга, поступающих в клинику компонентов крови, реципиентов многочисленных переливаний компонентов крови даст возможность значительно снизить ОРТИ и позволит своевременно обнаруживать инфицирование больных с нарушенным иммунитетом ВГВ и ВГС. Всеми доступными и известными способами необходимо уменьшать число доноров на одного больного: создавать индивидуальные пулы доноров и рационально управлять ими, широко внедрять методы аппаратно-аферезного получения концентратов тромбоцитов. Снизить риск трансфузионного инфицирования ВГВ и ВГС у гематологических больных можно также за счет повышения эффективности тромбоцитаферезов и увеличения их кратности, мониторинга больных, доноров компонентов крови и костного мозга, медицинского персонала расширенными серологическими методами и методами ПЦР-диагностики вирусных инфекций.

Проблема вирусной безопасности компонентов донорской крови отличается особой актуальностью для больных с многочисленными трансфузиями, у которых риск трансфузионного инфицирования ВГВ и ВГС за время лечения в сотни раз превосходит риск инфицирования реципиентов единичных переливаний. Поэтому внедрение высокочувствительных молекулярных методов генодиагностики гемотрансмиссивных вирусных инфекций в нашей стране следует начинать с обеспечения именно этой когорты больных. Накопленный опыт работы может быть достаточно быстро распространен службой крови для массового применения. Пришло время для внедрения обязательного тестирования методом ПЦР на ВГВ и ВГС каждого донора при каждой донации. Больным с на-

рушенным иммунитетом, получающим многочисленные трансфузии компонентов крови, необходимо особое, специальное трансфузиологическое обеспечение с повышенными требованиями к вирусной безопасности трансфузий.

Таким образом, для снижения риска инфицирования гемотрансмиссивными вирусными инфекциями необходимо внедрить в службу крови страны обязательную ПЦР-диагностику генетических маркеров гемотрансмиссивных вирусных инфекций у каждого донора крови и ее компонентов, особенно тромбоцитов, для которых невозможно применить карантинизацию и другие методы вирусной инактивации. Нужно также проводить мониторинг вирусологического статуса всех больных, получающих многочисленные трансфузии компонентов крови, — при поступлении в стационар, в процессе лечения (не реже одного раза в месяц) и при выписке из стационара — с использованием ПЦР-диагностики. Если при поступлении плазмы на переработку осуществляется ее повторное тестирование, то почему при выдаче концентратов донорских тромбоцитов в клинические отделения для больных с нарушенным иммунитетом, имеющих высокий риск инфицирования ВГВ и ВГС, не проводится их дополнительное тестирование с помощью методов генодиагностики?

Таким образом, проспективное мониторирование вирусологического статуса больных заболеваниями системы крови как группы высокого риска инфицирования ВГВ и ВГС, факторов риска и индикаторов инфицирования позволяет выполнять углубленный динамический анализ частоты обнаружения маркеров ВГВ и ВГС при поступлении больных в стационар, то есть до начала терапии. Затем нужно осуществлять подробное текущее наблюдение за всеми событиями, происходящими с больным во время госпитализации на фоне терапии основного заболевания, и далее продолжать наблюдение за его судьбой после выписки из стационара и снятия с лечения, для того чтобы оценить отдаленные последствия вероятного инфицирования ВГВ и ВГС.

Специфические и неспецифические маркеры инфицирования ВГВ и ВГС

1. Серологические и молекулярно-генетические маркеры ВГВ и ВГС

К лабораторным специфическим маркерам ВГВ относятся: вирусная ДНК, антигены ВГВ (HBsAg, HBcAg, HBeAg) и антитела к ним (анти-HBs, анти-HBc IgM и IgG, анти-HBe). Критерием подтверждения диагноза острого гепатита В служит обнаружение в крови ДНК ВГВ, HBsAg, HBeAg, анти-HBc IgM.

HBsAg в клинической и эпидемиологической практике традиционно является основным критерием подтверждения диагноза гепатита В. При

остром гепатите В свободный HBsAg выявляется в крови достаточно рано, в последнюю неделю инкубационного периода и на протяжении первого месяца клинического периода (период серонегативного «окна» для HBsAg длится в среднем 49—59 дней с колебаниями от 30 до 80 дней). В более поздние сроки при остром циклическом течении гепатита присутствие HBsAg в крови может ограничиваться более коротким периодом, поэтому всегда следует стремиться к раннему первичному обследованию больных. Однако при всех методах индикации, даже при самых высокочувствительных, остается группа HBsAg-негативных больных острым гепатитом В; в основном это лица с поздними сроками обращения и, соответственно, обследования. По данным Momosaki с соавт. [40], у серонегативных пациентов остаются неясными иммунологические механизмы развития гепатита В. Определение последовательностей вирусной ДНК (HBV sequence) в ряде случаев выявляет атипичный гепатит В, вызванный вариантами штаммами ВГВ. В некоторых случаях отрицательные результаты тестов могут объясняться остаточной персистенцией ВГВ. Следовательно, отрицательные результаты определения HBsAg не могут служить основанием для исключения гепатита В.

ДНК ВГВ является надежным критерием диагностики острого гепатита В, служит маркером активной репликации вируса и закономерно обнаруживается в крови в раннюю фазу болезни. По данным из разных источников, ДНК ВГВ после заражения определяется в зависимости от способа инфицирования в сроки от 2—3 до 5—6 недель. Сроки обнаружения нуклеиновых кислот ВГВ и ВГС могут значительно уменьшаться при непосредственном попадании вирусов в кровь реципиентов после переливания им инфицированных компонентов крови. Определение ВГВ ПЦР-скринингом позволяет обнаруживать ДНК ВГВ и на ранних (так называемый период серонегативного «окна»), и на поздних стадиях острого гепатита В. ВГВ интегрируется в геномную ДНК инфицированных клеток хозяина во время хронической инфекции, что может способствовать развитию рака печени [41, 42].

Анти-HBs — антитела к поверхностному антигену ВГВ (HBsAg), отвечающие за защитный, предохранительный иммунитет. При классическом неосложненном течении острого гепатита В антитела обнаруживаются не сразу после исчезновения антигена. Продолжительность периода серонегативного «окна» может колебаться от нескольких недель до нескольких лет, но у большинства больных они появляются через 2—6 месяцев от начала болезни, то есть в фазу поздней реконвалесценции. Иногда антитела появляются позже, в период до 1 года. Сохраняются они долго, в среднем в течение 5 лет. Антитела обладают свойством нейтрализации вируса и могут рассматриваться как признак иммунитета. Определение антител имеет важное значение для оценки течения гепатита В и исхода заболевания и характеристики иммунного ответа. Анти-HBs относятся к классу IgG и свидетельствуют о ранее перенесенной инфекции. Обнаружение их в сочетании с анти-HBe рассматривают как критерий развития постинфекционного иммунитета и выздоровления. Анти-HBs — это единственные антитела, обладающие протективными

свойствами, нейтрализующие вирус. По нарастанию их уровня осуществляется контроль за эффективностью вакцинации. В диагностическом плане выявление антител может служить критерием ретроспективной диагностики гепатита с ранее неуточненной этиологией.

HBsAg — ядерный, сердцевинный (core) антиген — выявляется в составе нуклеокапсида вириона, свидетельствует об активной репродукции вируса. Он обнаруживается в ядрах гепатоцитов при морфологическом исследовании биоптатов печени и на аутопсии. В крови в свободном виде антиген не выявляется. Сердцевинное расположение HBsAg, близкое к ядру вируса, определяет его высокую иммуногенность. В сыворотке больного острым гепатитом В быстро появляются ранние **анти-HBc класса IgM**. Они обнаруживаются в высоких титрах уже в начале острой фазы болезни, еще до появления или в первые дни желтухи, иногда даже в конце инкубационного периода. Выявление анти-HBc IgM является убедительным критерием диагностики острого гепатита В. Эти антитела иногда обнаруживаются при отрицательных результатах определения HBsAg. Анти-HBc IgM циркулируют в крови в течение первых трех месяцев, а затем исчезают, что рассматривается как признак элиминации вируса и выздоровления.

Анти-HBc класса IgG появляются несколько позже и сохраняются значительно дольше, что ограничивает их значение в ранней диагностике острого гепатита В. Соответственно, в этих целях недостаточно информативно и определение суммарных анти-HBc без разделения на классы иммуноглобулинов. Анти-HBc может служить маркером перенесенной или хронической вирусной инфекции, чаще всего латентной, особенно в сочетании с ДНК ВГВ. Выявление данного маркера у доноров крови в развитых странах мира является причиной отвода донора от кроводачи.

HBeAg является высокоинформативным маркером активного инфекционного процесса. Его обнаружение характерно для стадии активной репликации вируса и нередко сочетается с выявлением полных частиц Дейна. HBeAg — это маркер острой фазы и активной репликации ВГВ, антиген инфекционности и высокой вирулентности ВГВ, который входит в состав ядра вируса. Наличие этого антигена свидетельствует о высокой заразности крови в дозах 0,00001—0,0001 мл. Он может обнаруживаться в инкубационном и продромальном периодах острого гепатита В, до 3,5 месяца после заражения. Как правило, определяется вместе с другими маркерами ВГВ при обострениях, реактивации хронических форм гепатита В. Обнаруживается в сыворотке у большинства больных острым гепатитом В. Обычно исчезает из крови раньше HBsAg. Высокие концентрации HBeAg соответствуют высокой ДНК-полимеразной активности. Обнаружение HBeAg является показанием для терапии современными противовирусными препаратами. При попадании крови, содержащей HBeAg, в кровь здорового человека заражение неизбежно. Поэтому очень важна своевременная диагностика HBeAg-негативных форм острого и хронического гепатита В. У больных с синдромом острого вирусного гепатита выявление HBeAg позволяет достоверно подтвердить но-

зологический диагноз. При этом следует учитывать, что свободный HBe-Ag исчезает из крови еще при продолжающейся циркуляции HBsAg, поэтому определение HBeAg информативно только в ранние сроки болезни.

Анти-HBe — антитела к антигену инфекционности HBeAg, характеризующие прекращение активной репликации и репродукции вируса и иммунную фазу сероконверсии. Появляются в остром периоде заболевания и сохраняются до 5—6 лет. Исчезновение HBeAg и появление антител обычно указывает на интенсивное выведение ВГВ из организма и уменьшение вирусной нагрузки в крови больного. Инфекционность крови больного гепатитом В существенно снижается. При хроническом гепатите В анти-HBe могут обнаруживаться в крови вместе с HBsAg. Сероконверсия, то есть смена HBeAg на анти-HBe, при хроническом активном гепатите служит прогностически благоприятным признаком, а при выраженных цирротических изменениях в печени определение этих антител не улучшает прогноз заболевания. Сероконверсия характеризует окончание инфекционного процесса, и выявление анти-HBe, как правило, свидетельствует о перенесенном гепатите В. Иммунологические маркеры анти-HBs, анти-HBe могут быть использованы только в целях ретроспективной диагностики ранее перенесенного гепатита В.

Для диагностики гепатита С, основанной прежде всего на обнаружении анти-ВГС с помощью методов иммуноферментного анализа, выявление РНК ВГС имеет принципиальное значение. Определение только одного серологического маркера может препятствовать своевременному, раннему и полному выявлению всех лиц, инфицированных ВГС.

Антитела к ВГС образуются медленно и появляются в крови от 2—4 месяцев до нескольких лет с момента инфицирования. У больных с нарушенным иммунитетом эти антитела длительно персистируют и пригодны для выявления ВГС, являясь рутинным и скрининговым маркером. Однако большинство исследователей указывают на возможность их отсроченного образования и, соответственно, позднего обнаружения, особенно у больных со сниженным иммунитетом, у которых могут быть нарушены процессы антителообразования. Ядерный антиген ВГС может служить непрямым серологическим маркером репликации ВГС.

РНК ВГС — маркер активной репликации вируса. Количественное определение вирусной нагрузки (концентрации РНК ВГС) является обязательной процедурой при мониторинге за эффективностью противовирусной терапии. РНК ВГС при попадании в организм реципиента можно выявить в крови буквально в первые дни (в течение первых 2 недель после заражения), а при трансфузионном пути инфицирования — даже в самые первые часы после трансфузии инфицированных ВГС компонентов крови. Остаточный риск трансфузионного инфицирования ВГС резко и значительно снизился в развитых странах мира после широкого внедрения службами крови вирусного NAT-тестирования методом ПЦР, позволившего радикально уменьшить период серонегативного «окна» для выявления инфицированной кроводачи.

2. Неспецифические показатели инфицирования ВГВ и ВГС

Для первичной скрининговой диагностики инфицирования ВГВ и ВГС широко используются неспецифические биохимические методы исследования — ферментные тесты, определение сывороточного билирубина, белково-осадочные пробы.

Наибольшее практическое значение имеет определение активности аминотрансфераз — АЛТ и АСТ. При цитолитическом процессе в гепатоцитах преобладает «вымывание» АЛТ. С другой стороны, при некробиозе клеток с вовлечением в процесс митохондрий, например при инфаркте миокарда, преобладает элиминация АСТ. Поэтому АЛТ условно называют «печеночной», а АСТ — «сердечной» аминотрансферазой.

При инфицировании больных ВГВ и ВГС, а также в начальном периоде гепатитов В и С показатели обмена белков в большинстве случаев изменяются крайне мало и поэтому не могут служить диагностическими критериями. При гепатите В закономерное отклонение тимоловой пробы (в норме составляет 0—4 ед) регистрируется в более поздние сроки, что снижает ее диагностическое значение.

Таким образом, мониторингирование ДНК ВГВ и РНК ВГС как наиболее ранних, достоверных и прямых маркеров вирусных гемотрансмиссивных инфекций у больных заболеваниями системы крови как группы высокого риска инфицирования ВГВ и ВГС в отсутствие клинико-лабораторных показаний следует обязательно выполнять 1 раз в 30 дней с целью раннего определения инфекционного (вирусологического) статуса больных. Это позволит осуществлять контроль за клинико-эпидемиологической ситуацией в гематологическом отделении и управлять ею, а также своевременно изменять тактику терапии больных и планировать дальнейшие лечебные мероприятия. Сроки, порядок, периодичность, фазность появления специфических маркеров гепатитов В и С у лиц с нарушенным иммунитетом изучены и описаны. Особую проблему для изучения динамики вирусного процесса у больных с нарушенным иммунитетом могут представлять трудности в определении этих маркеров вследствие подавления антителообразования, расстройств иммунитета и неадекватного ответа организма-хозяина на внедрение вируса на фоне агрессивного цитостатического или иммуносупрессивного лечения. Реактивация хронических форм вирусных инфекций часто отмечается при терапии глюкокортикоидными гормонами.

Первое, даже однократное обнаружение любого из всех вышеперечисленных специфических маркеров ВГВ и ВГС у больных с нарушенным иммунитетом из групп высокого риска должно служить сигналом к повышенной настороженности медицинского персонала с целью дальнейшего более тщательного, расширенного мониторингирования вирусологического статуса данного больного с помощью и прямых (ПЦР-диагностика), и отсроченных (иммунологических) методов вплоть до получения неопровержимых доказательств, подтверждающих вирусное поражение печени, костного мозга с помощью гистологических исследований

биоптатов печени и костного мозга, ткани селезенки с иммуногистохимическим анализом на маркеры ВГВ и ВГС.

Порядок выполнения лабораторных исследований по обнаружению и мониторингованию серологических и молекулярно-генетических маркеров инфицирования вирусами гепатитов В и С гематологических больных

1. Всем пациентам при поступлении в отделение наряду с серологическим скринингом на гепатиты В и С (HBsAg, анти-ВГС) следует выполнять молекулярно-генетическое тестирование на ДНК ВГВ и РНК ВГС.
2. Все исследования на маркеры вирусных инфекций выполняют в лаборатории клинко-вирусологической диагностики гепатитов и СПИДа (зав. лабораторией — д. м. н. Ф. П. Филатов) и лаборатории молекулярной гематологии (зав. лабораторией — к. б. н. А. Б. Судариков). При направлении образцов плазмы или сыворотки больных в лабораторию молекулярной гематологии следует указывать только номер истории болезни больного (без указания фамилии больного и диагноза заболевания).
3. При исследовании молекулярно-генетических маркеров ДНК ВГВ и РНК ВГС следует рандомизировать образцы плазмы или сыворотки больных по трем ветвям:
 - тестирование в лаборатории клинко-вирусологической диагностики гепатитов и СПИДа;
 - тестирование в лаборатории молекулярной гематологии;
 - направление образцов крови, плазмы или сыворотки больного в обе лаборатории одновременно.
4. Всем больным, госпитализированным в отделение, следует в обязательном порядке проводить мониторинг вирусологического статуса: тестировать образцы сыворотки и плазмы больных на HBsAg, анти-ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВГС (по показаниям — на HBeAg, анти-HBe, анти-HBe, анти-HBs, анти-HBs IgM) при поступлении, через 30—40 дней лечения и обязательно при выписке из стационара, желательно в той же лаборатории, где проводилось лабораторное тестирование при поступлении.

Практические рекомендации

1. Для больных заболеваниями системы крови как реципиентов многочисленных компонентов крови от большого числа разных доноров необходимо создать специальную службу крови, отличающуюся повышенными требованиями к вирусной безопасности трансфузионной терапии, а также использовать все возможные меры по снижению

- рисков внутрибольничного инфицирования больных гемотрансмиссивными вирусными инфекциями.
2. Для снижения ОРТИ необходимо качественное управление донорскими ресурсами: изменить процедуры рекрутирования путем жесткого отбора доноров компонентов крови; перейти к безвозмездному донорству в виде биологической благотворительности; организовать кадровое донорство путем создания регистров регулярно и качественно обследуемых доноров для обеспечения компонентами крови больных с нарушенным иммунитетом. Оптимальным решением является организация индивидуальных донорских пулов, подразумевающая максимально возможное уменьшение числа доноров компонентов крови на одного больного без снижения необходимого объема трансфузионной терапии.
 3. Для гематологических больных необходимо исключить возможность случайного донорства.
 4. При отборе доноров крови для больных с планируемой длительной трансфузионной терапией должны применяться более жесткие регламенты, включающие простые, доступные, экономически выгодные методы опроса.
 5. Полноценное лабораторное обследование доноров для реципиентов многочисленных компонентов крови должно представлять собой мониторинг специфических и неспецифических маркеров ВГВ и ВГС, в том числе маркеров расширенного спектра, особенно по гепатиту В.
 6. Внедрение высокочувствительных методов ПЦР-диагностики с целью раннего выявления молекулярно-генетических маркеров ВГВ и ВГС для тестирования доноров крови и костного мозга, поступающих в клинику компонентов крови, реципиентов многочисленных трансфузий компонентов крови даст возможность значительно снизить ОРТИ опасными гемотрансмиссивными вирусными инфекциями и позволит своевременно выявлять инфицирование больных с нарушенным иммунитетом ВГВ и ВГС.

Заключение

Таким образом, следует признать, что контроль за вирусной безопасностью терапии больных заболеваниями системы крови и управление ею являются сложным и ответственным делом. Налицо особые трудности выявления, диагностики и лечения внутрибольничных гемотрансмиссивных заболеваний, вызываемых вирусами гепатитов В и С *de novo* и/или вследствие реактивации, как правило, латентных форм инфекций, именно в этой группе больных. Поэтому вопросы лечения и профилактики гепатитов В и С у больных с нарушенным иммунитетом, получающих цитостатическое и иммуносупрессивное лечение, часто коинфицированных двумя вирусами, приобретают существенную значимость. Несколько зарубежных рандомизированных контролируемых исследований с метаанализом данных показали, что для профилактики реактивации ВГВ целесообразно использовать ламивудин [22, 31, 36, 42]. Однако

оптимальные режимы и продолжительность терапии нуклеозидными и нуклеотидными аналогами еще не определены. Обсуждается также применение для профилактики реактивации и лечения гепатита В более новых и эффективных препаратов этой группы с меньшей скоростью развития к ним резистентности, но подобные исследования пока тоже очень малочисленны. Профилактика реактивации ВГС и терапия гепатита С у гематологических больных с нарушениями иммунитета на этапах программной терапии представляется еще более затруднительной и неопределенной, чем у лиц с нормальным иммунитетом [43], и требует проведения дополнительных, желательных собственных, исследований.

Литература

1. Aitken C, Jeffries DJ. Nosocomial spread of viral disease. *Clin Microbiol Rev* 2001; 7:528–546.
2. Allain JP, Stramer SL, Carneiro-Proetti AB et al. Transfusion-transmitted infectious diseases. *Biologicals* 2009; 37:71–77.
3. Alter HJ, Klein HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood*, 2008, 112, p. 2617–2626.
4. Шахгильдян ИВ, Храпунова ИА, Полибин РВ и др. Внутрибольничные парентеральные вирусные гепатиты (прошлое и настоящее). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2008; № 1 (Приложение 31):43.
5. Снегирева-Давыденко ИБ, Плющ О.П. Парентеральные вирусные гепатиты В, С, G и ТТ у больных гемофилией: широта распространения, особенности течения и терапии. *Гематология и трансфузиология* 2002; № 3:20–23.
6. Гармаева ТЦ, Куликов СМ, Карякин АВ и др. Мониторинг факторов риска и индикаторов инфицированности вирусами гепатитов В и С гематологических больных. *Гематология и трансфузиология* 2006; № 1:23–27.
7. Anderson LA, Pfeiffer R, Warren JL et al. Hematopoietic malignancies associated with viral and alcoholic hepatitis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 3069–3075.
8. Паровичникова ЕН, Савченко ВГ, Клясова ГА и др. Токсичность различных протоколов лечения острых миелоидных лейкозов взрослых: результаты четырех российских многоцентровых исследований. *Терапевтический архив* 2010; № 7:5–11.
9. Савченко ВГ, Гармаева ТЦ, Куликов СМ и др. Эффективность и безопасность трансфузионной терапии гематологических больных. *Терапевтический архив* 2006; № 7:12–18.
10. Савченко ВГ, Паровичникова ЕН. *Лечение острых лейкозов*. — М.: МЕД-пресс-информ, 2004.
11. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *J Hepatol* 2006; 45:607–616.
12. Элижбаева МА, Февралева ИС, Глинщикова ОА и др. Выявление парвовируса В19 в крови российских доноров. *Гематология и трансфузиология* 2011; № 2:10–13.
13. Шахгильдян ИВ, Михайлов МИ, Онищенко ГГ. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2003.

14. Шахгильдян ИВ, Михайлов МИ, Ясинский АА и др. Современные эпидемиологические особенности хронических гепатитов В и С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2011; № 1 (Приложение 37):135–136.
15. Программное лечение лейкозов / Под ред. ВГ Савченко. — М.: ГНЦ РАМН, 2008.
16. Михайлова ЕА, Клясова ГА, Устинова ЕН, Савченко ВГ. Программная терапия апластической анемии. Клинические рекомендации. — М.: ГНЦ РАМН, 2008.
17. Гармаева ТЦ, Куликов СМ, Михайлова ЕА и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика инфицированности вирусами гепатитов В и С больных с заболеваниями системы крови при поступлении в стационар. Гематология и трансфузиология 2009; № 1:3–9.
18. Yoshikawa A, Gotanda Y, Itabashi M et al. HBV NAT positive (corrected) blood donors in the early and late stages of HBV infection analyses of the window period and kinetics of HBV DNA. Vox Sang 2005; 88:77–86.
19. Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH et al. Viral and host factors in early hepatitis C virus infection. Hepatology 2005; 42:86–92.
20. Baumert TF, Thimme R, von Weizsacker F. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. World J Gastroenterol 2007; 13:82–90.
21. Willberg C, Barnes E, Klenerman P. HCV immunology – death and the maiden T cell. Cell Death Differ 2003; 10(Suppl 1):S39–S47.
22. Firpi RJ, Nelson DR. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies. Blood Rev 2008; 22:117–126.
23. Klcu JM, Geng B, Brunt EM et al. Bone marrow biopsy in patients with hepatitis C virus infection: spectrum of findings and diagnostic utility. Am J Hematol 2010; 85:106–110.
24. Гайдамака НВ. Гистологический мониторинг кроветворной ткани у больных острыми лейкозами на фоне современной химиотерапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010.
25. Троицкая ВВ. Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у больных гемобластозами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004.
26. Тихомиров ДС, Гаранжа ТА, Троицкая ВВ и др. Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций у больных острыми лейкозами. Вопросы вирусологии 2009; № 1:19–22.
27. Февралева ИС, Глинщикова ОА, Элижбаева МА и др. Распространенность парвовируса В19 среди больных патологией системы крови. Гематология и трансфузиология 2011; № 6:24–28.
28. Dizdar O, Tapan U, Aksoy S, Barista I. Liver dysfunction after chemotherapy in lymphoma patients infected with hepatitis C. Eur J Hematol 2008; 80:381–385.
29. Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, Sherman KE. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem. Hepatology 2008; 47:321–331.
30. Ennishi D, Terui Y, Yokoyama M et al. Monitoring serum hepatitis C virus (HCV) RNA in patients with HCV-infected CD20-positive B-cell lymphoma undergoing rituximab combination chemotherapy. Am J Hematol 2008; 83:59–62.
31. Francisci D, Falcinelli F, Schiaroli E et al. Management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with chemotherapy. Infection 2010; 38:58–61.
32. Лукина ЕА, Сысоева ЕП, Луговская СФ и др. Гематологические синдромы у больных с хроническим гепатитом С. Терапевтический архив 2000; № 7:60–62.

33. Николаева ЛИ. Специфический гуморальный иммунитет при вирусном гепатите С. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М., 2006.
34. Рейзис АР. Вирусные гепатиты у больных с онкогематологическими заболеваниями // Клиническая онкогематология / Под ред. МА Волковой. — М.: Медицина, 2007; стр. 1077–1089.
35. Zeisel MB, Fafi-Kremer S, Fofana I et al. Neutralizing antibodies in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13:4824–4830.
36. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009; 113:3147–3153.
37. Галимова СФ, Маевская МВ, Ивашкин ВТ. Современные подходы к лечению больных хроническим гепатитом В. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2009; № 3:13–20.
38. Гайдамака НВ, Паровичникова ЕН, Завалишина ЛЭ и др. Длительные аплазии костного мозга после химиотерапии у больных острыми лейкозами. *Терапевтический архив* 2010; № 7:12–18.
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV transmission through transfusion – Missouri and Colorado, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59:1335–1339.
40. Куликов СМ, Гармаева ТЦ, Зингерман БВ и др. Вирусная безопасность гемотрансфузий и методы ее оценки. *Гематология и трансфузиология* 2008; № 4:3–5.
41. Momosaki S, Nakashima Y, Kojiro M, Tabor E. HBsAg-negative hepatitis B virus infections in hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2005; 12:325–329.
42. Roche B, Samuel D. The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation. *Liver International* 2011; 10:104–110.
43. Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9:156–166.