

Контроль бактериальных инфекций у пациентов с нейтропенией

Масчан Алексей
Александрович



Контроль бактериальных инфекций

- Эмпирическая терапия пациентов с фебрильной нейтропенией
- Лечение пациентов с инфекциями, вызванными наиболее частыми бактериальными патогенами

Контроль бактериальных инфекций

Естественные факторы антиинфекционной защиты

- Целостность кожи и слизистых
- Химические факторы кожи и слизистых
(кислая мантия кожи, HCl желудка, дефенсины)
- Ig А слизистых
- Ig М, G сыворотки
- Не Ig белки (система комплемента)
- Макрофаги
- Нейтрофилы
- Т-лимфоциты и НК-клетки
- Другие

Контроль бактериальных инфекций

Нарушенный фактор	Возбудитель
Целостность покровов и слизистых	локальные комменсалы: кишечная группа, <i>St.aureus</i> , <i>Ps.aeruginosa</i> , <i>Candida</i>
↑ рН желудочного сока	<i>Candida</i>
Ig G сыворотки	Бактерии, вирусы
Комплемент	<i>H.influenze</i> , пневмо-, менингококк
Макрофаги	Микобактерии, <i>Aspergillus</i>
Нейтрофилы	Бактерии, грибы
Т-лимфоциты	Герпес-вирусы, пневмоцисты, полиомавирусы, <i>Candida</i>

Контроль бактериальных инфекций

Нарушенный фактор	Возбудитель
Целостность покровов	локальные комменсалы <i>St.aureus</i> , <i>Ps.aeruginosa</i> , <i>Candida</i>
↑ pH желудочного сока	<i>Candida</i>
Ig G сыворотки	Бактерии, вирусы
Комплемент	<i>H.influenze</i> , пневмококк, менингококк
Аспления	Пневмококк, <i>H.influenze</i>

Контроль бактериальных инфекций

Нарушенный фактор	Возбудитель
Макрофаги	Микобактерии, Аспергиллы
Нейтрофилы	Бактерии, Грибы, HSV
T-лимфоциты	Пневмоцисты, Грибы, Тохо, Criptococcus, CMV, VZV

Специфическая профилактика инфекций

Фактор риска	профилактика
Нейтропения	деконтаминация, G-CSF
↓ γ-глобулинов	в/в γ-глобулины (при IgG < 500 mg/dl)
↓ Т-лимфоцитов	бисептол, ацикловир
Аспления (анатомическая, функциональная)	Вакцинация, пенициллин

Нейтропения

гранулоциты < 1500/мкл у взрослых

гранулоциты < 1000/мкл у детей

Определение агранулоцитоза

Формальное

- Абсолютное число гранулоцитов $< 500/\text{мкл}$

Практическое

- Абсолютное число гранулоцитов $< 500/\text{мкл}$
- АЧГ $< 1000/\text{мкл}$ и их снижение после ХТ
- Любое кол-во гранулоцитов у пациентов с АА на фоне приема глюкокортикоидов

Определение лихорадки

Базальная температура

$\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ - 1 раз

или

$\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ - 1 час

или

$\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ - < 1 часа, но 3 раза в сутки

Базальная температура = аксиальная температура
+0,5⁰C (!!!)

Нейтропения

Опасный порог

гранулоциты < 1000/мкл

Высокий риск

гранулоциты < 500 /мкл

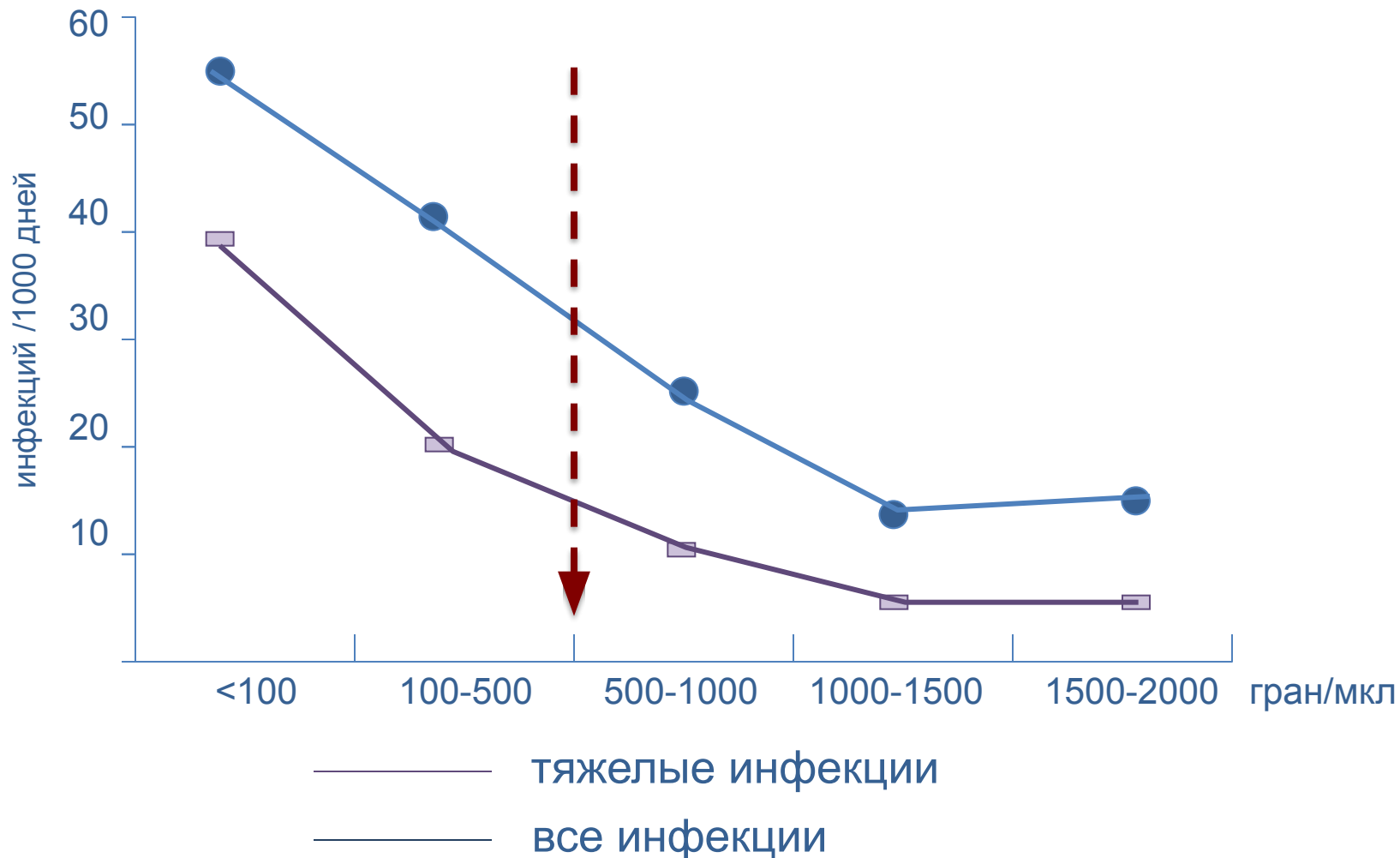
Очень высокий риск

гранулоциты < 100/мкл

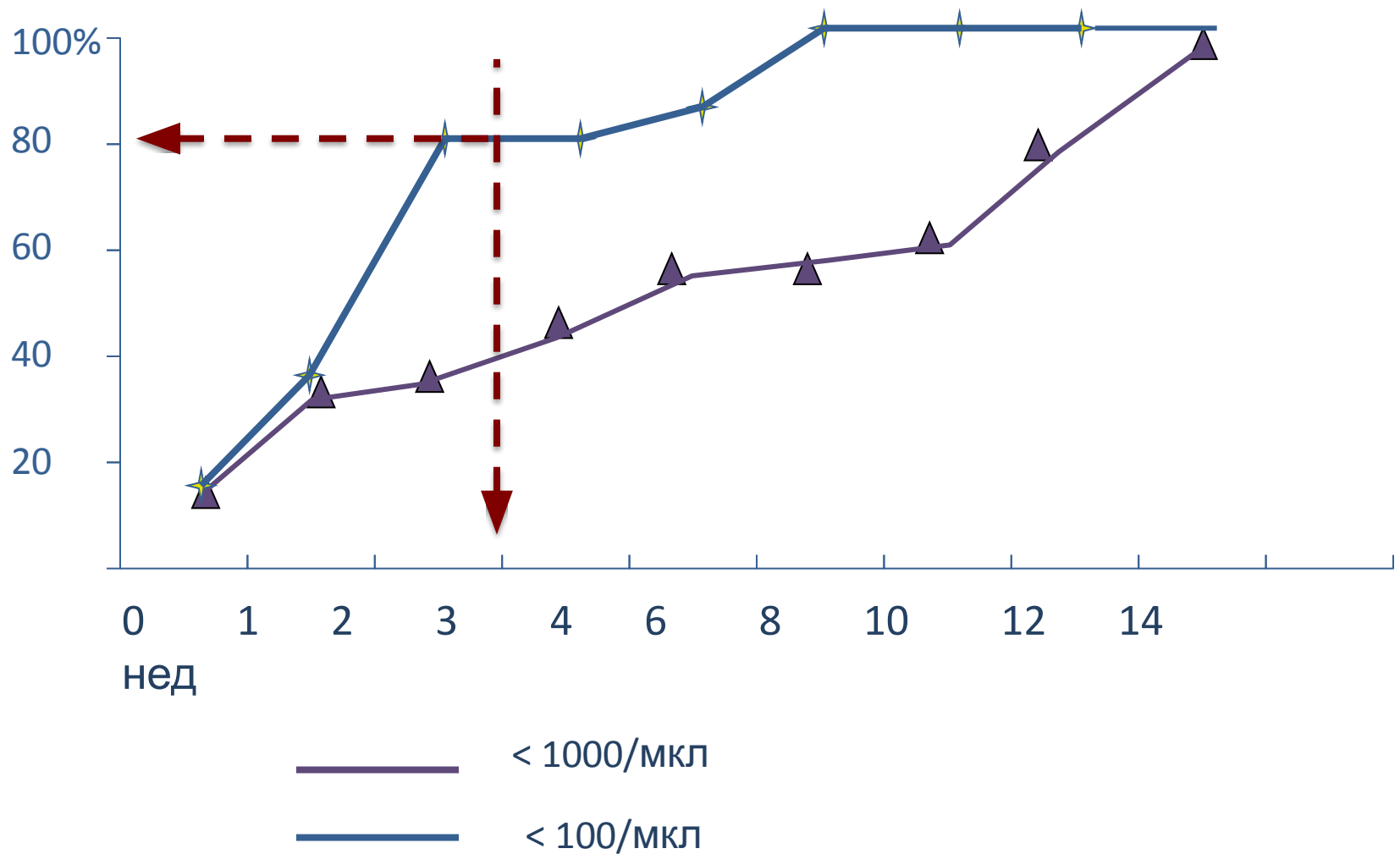
**Экстремальный риск (бактериемия >
20%)**

**гранулоциты < 100/мкл
в течение > 10-14 дней**

Зависимость риска инфекций от числа нейтрофилов



Зависимость риска тяжелых инфекций от длительности нейтропении



Исход инфекций у больных с нейтропенией в зависимости от числа нейтрофилов

	Нейтрофилы	
	< 500/мкл	>500/мкл
	ЛНЭ	
Разрешение	86,5%	97,8%
Смерть	8,5%	1,5%

Доказанная инфекция

Разрешение	62,3%	89,9%
Смерть	20,5%	7,0%

Источники инфекции у больных с нейтропенией

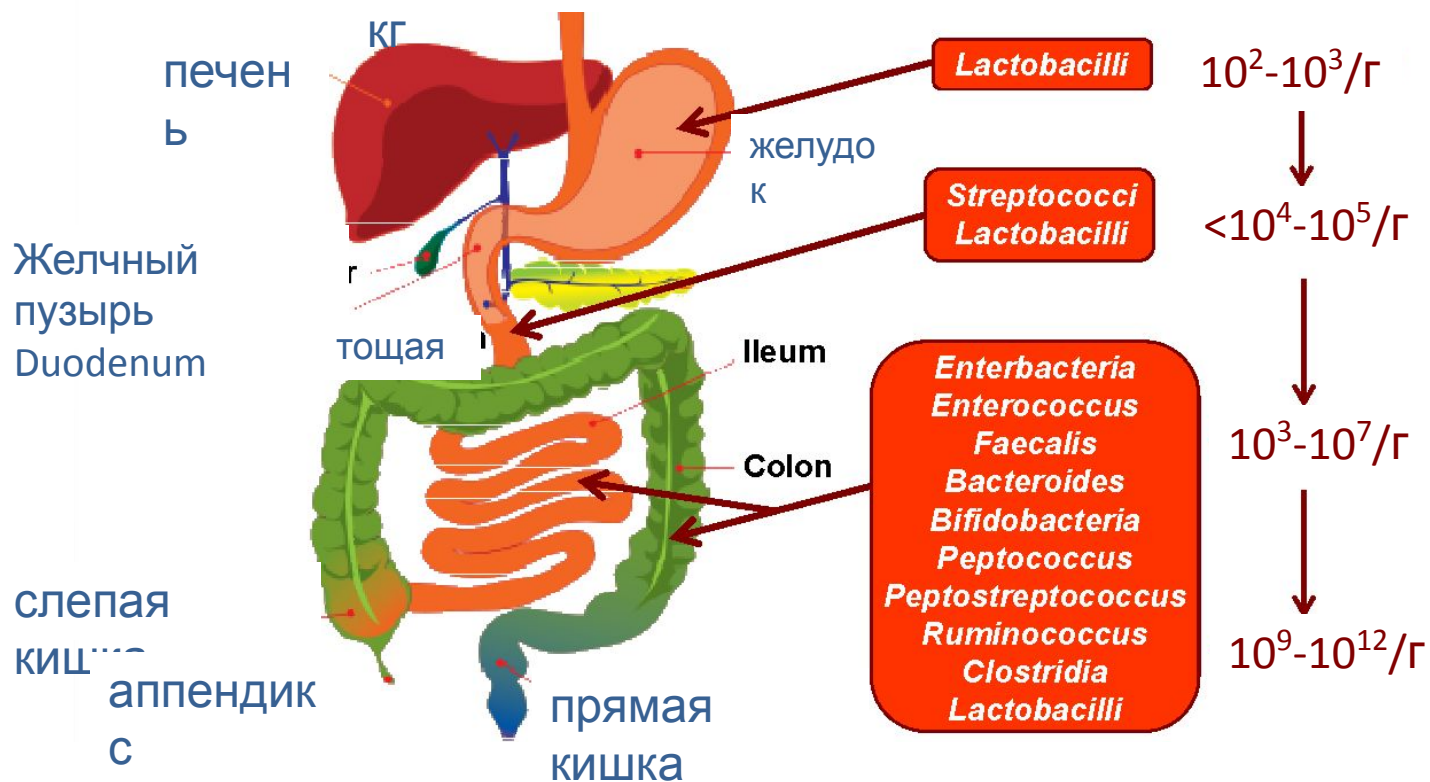
Эндогенная флора ЖКТ	Грам (-)бактерии, грибы
Руки медицинского персонала	Бактерии, Candida, CMV
Воздух	Aspergillus, Mucor, вирусы
Трансфузионные среды	Вирусы, редко бактерии
Пища	Бактерии, Candida, Aspergillus, вирусы
Медицинские «девайсы»	

Источники инфекции у больных с нейтропенией

Эндогенная флора ЖКТ: почему?

Кишечная микрофлора

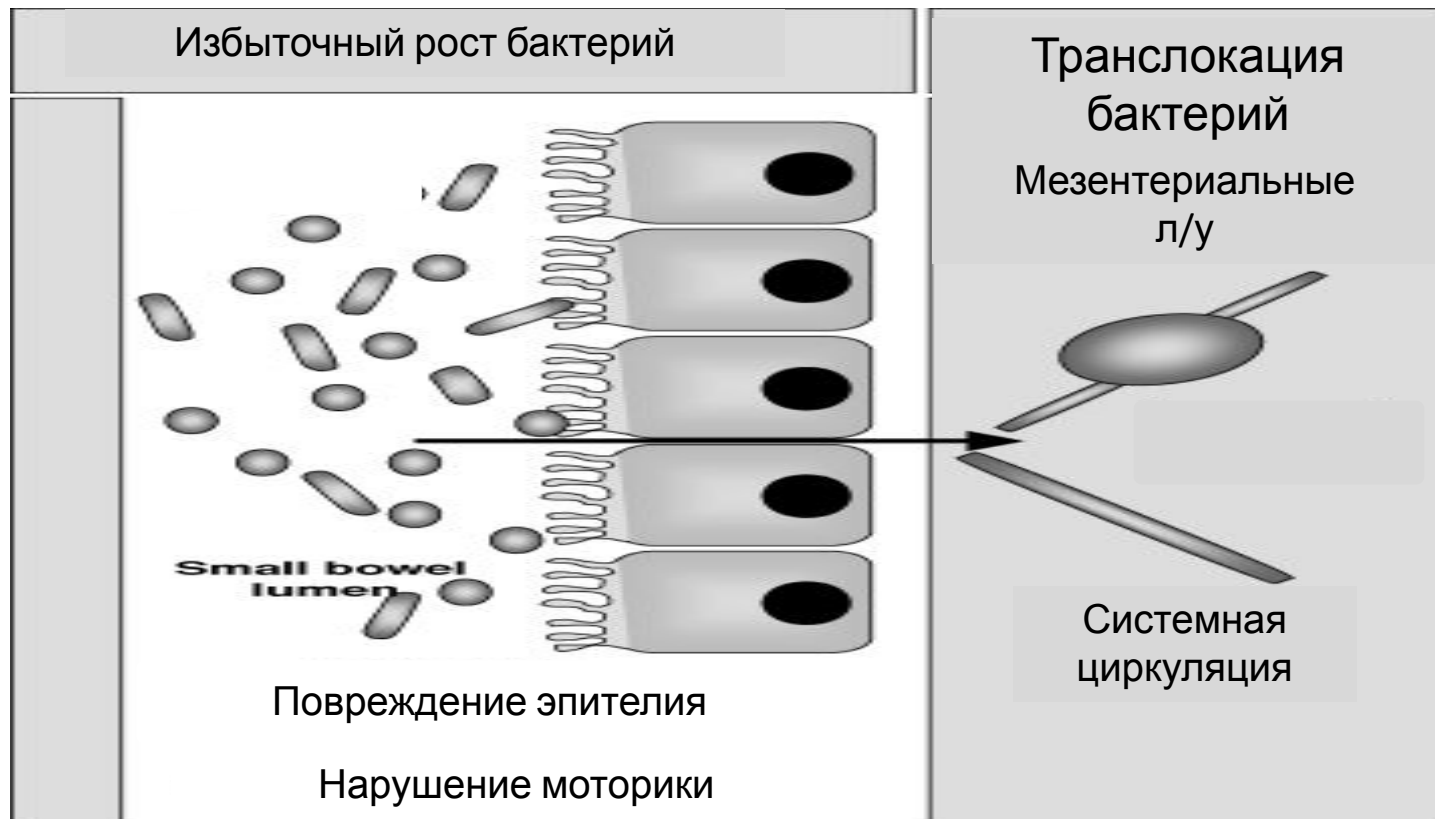
>500 видов; 100 триллионов бактерий, масса 1,5-2



Источники инфекции у больных с нейтропенией

Эндогенная флора ЖКТ

Почему?



Профилактика инфекций у больных с нейтропенией

Неспецифическая профилактика

- **Протективное окружение**

 - HEPA-фильтрация воздуха

 - Маски персонала и родителей

- **Обработка рук перед каждым контактом с больным**

- **Ежедневная (или чаще) смена белья**

Профилактика инфекций у больных с нейтропенией

Неспецифическая профилактика

- **Строгая оральная гигиена**

 - мягкие зубные щетки

 - щадящая пища

 - металлические(не пластмассовые!)приборы

 - частые полоскания антисептиками (неважно какими)

- **Минимизация инвазивных манипуляций**

 - (ан. крови из пальца, «лишние» пункции и т.д.)

- **«Низкобактериальная» пища**

 - тщательная кулинарная обработка

 - нельзя: листовные овощи, копчености, черный перец,

 - чай в пакетиках

Профилактика инфекций у больных с нейтропенией



Профилактика инфекций у больных с нейтропенией



Профилактика инфекций у больных с нейтропенией



Селективная «деконтаминация» кишечника

Потенциальные цели

- ↓ частоты фульминантных Грам (-) бактериемий и системных микозов
- ↓ частоты инвазивных инфекций
- ↓ частоты всех инфекций
- ↓ применения п/э антибиотиков

Селективная «деконтаминация» кишечника

Требования к препаратам

- Активность против «главных» клинически значимых патогенов
- Сохранение «колониционной резистентности»

Профилактика инфекций у больных с нейтропенией

Селективная «деконтаминация» кишечника

Режимы первых поколений

Неабсорбируемые препараты

- полимиксин Е, М, аминогликозиды
- полиеновые антимикотики
 - амфотерицин В ≥ 2 г/сут
 - нистатин ≥ 4 г/сут

Преимущества:

дешевизна, ↓ частоты грам (-) бактериемий

Недостатки

- плохая выполняемость (тошнота, много таблеток)
- не влияют на общую частоту инфекций

Селективная «деконтаминация» кишечника

Абсорбируемые препараты

- фторхинолоны (ципро-, офло-, пефло-)
- азолы (флюконазол)

Преимущества:

- хорошая выполняемость
- ↓ частоты Грам (-) бактериемий
- ↓ частоты *Candida albicans* инфекций

Недостатки

дороже

мало влияют на общую частоту инфекций

развитие резистентности *E. Coli*

**колонизация резистентными *Enterococci*, *C.krusei*,
*C.glabrata***

Профилактика инфекций у больных с нейтропенией

фторхинолон

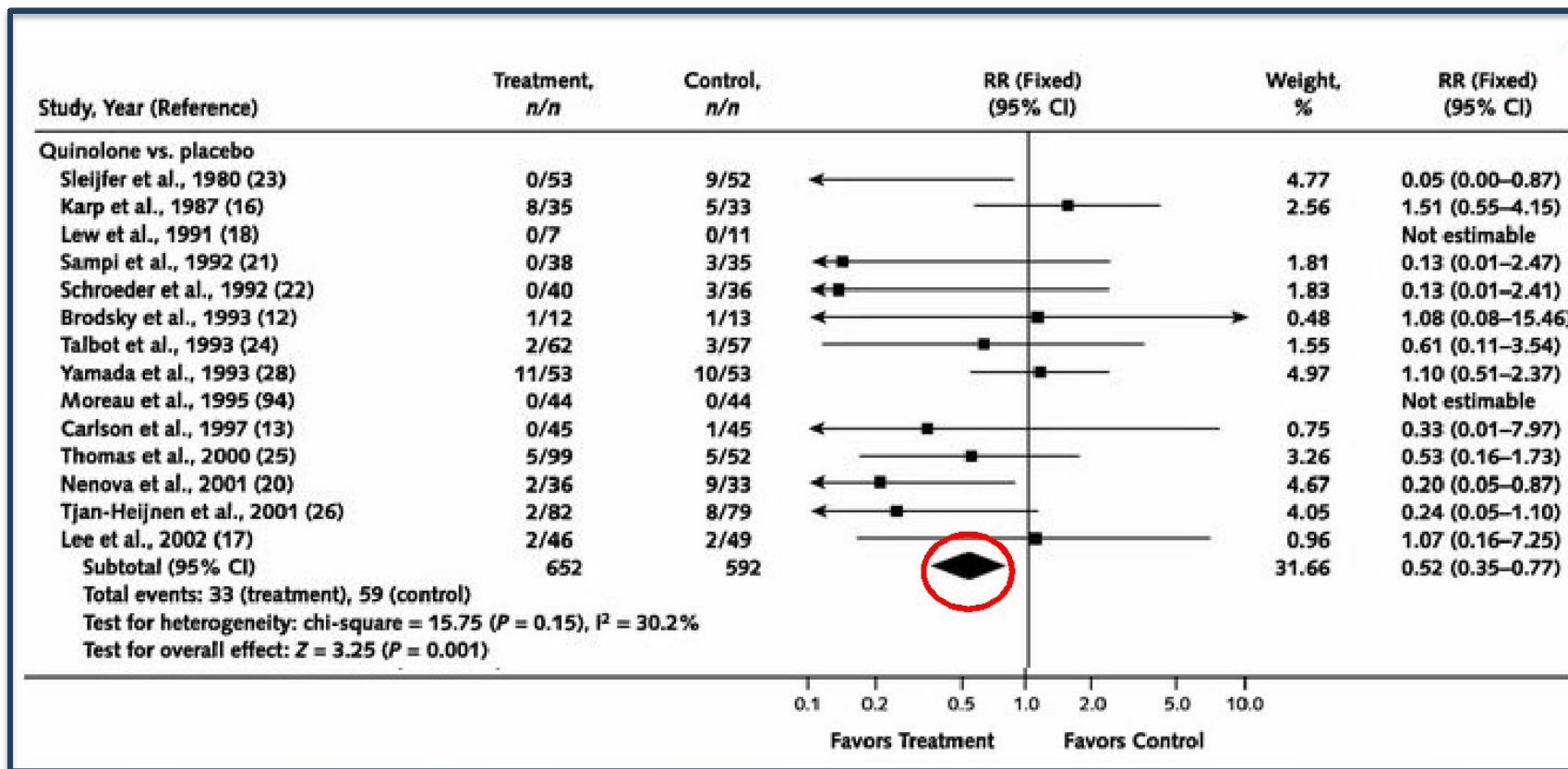
Основания для применения 2005 (опрос ESCI)

Профилактика Грам (-) инфекций	25%
Профилактика тяжелых бактериальных осложнений	20%
Профилактика бактериемии	16%
Профилактика фебрильной нейтропении	14%
Профилактика смерти от инфекции	13%
Профилактика других осложнений	7%
Профилактика Грам(+) инфекций	5%

Профилактика инфекций у больных с нейтропенией

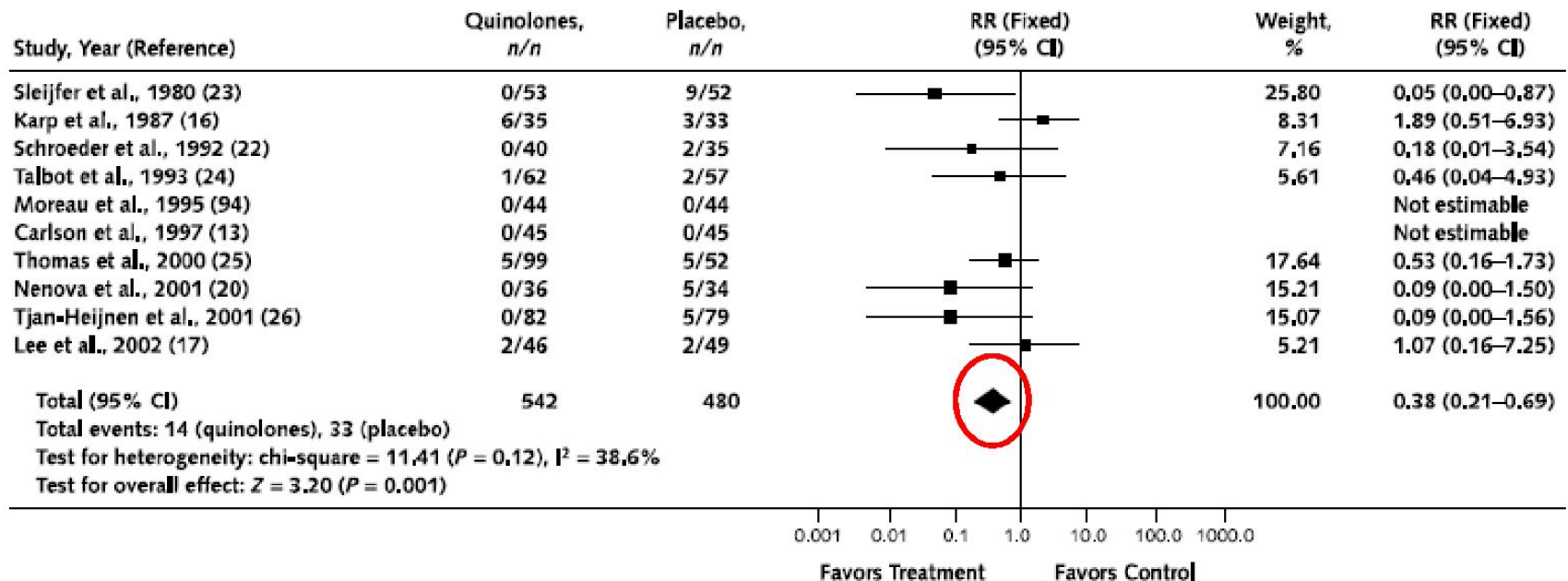
Фторхинолоны

Общая смертность



Профилактика инфекций у больных с нейтропенией

Фторхинолоны Инфекционная смертность



Профилактика инфекций у больных с нейтропенией

**Селективная «деконтаминация»
кишечника**

В ФНКЦ ДГОИ не применяется

Инфекции у больных с нейтропенией

Особенности

- Более слабый локальный воспалительный ответ
- Небольшое число локализаций (пневмонии, целлюлиты, периодонтиты, синуситы)
- Склонность к фульминантному течению
- Самое частое проявление - **лихорадка неясной этиологии**

Инфекции у больных с нейтропенией: ЛНЭ

Empiric Antibiotic and Antifungal Therapy for Cancer Patients with Prolonged Fever and Granulocytopenia

PHILIP A. PIZZO, M.D.
K. J. ROBICHAUD, R.N.
FRED A. GILL, M.D.
FRANK G. WITEBSKY, M.D.
Bethesda, Maryland

Since early diagnosis of even a disseminated fungal infection is difficult and treatment often ineffective in a patient with persistent granulocytopenia, we have prospectively evaluated continued antibiotic therapy and early empiric antifungal therapy in patients with prolonged fever and granulocytopenia. Between November 1975 and December 1979, all patients with fever (oral temperature $>38^{\circ}\text{C}$ three times per 24 hours or $>38.5^{\circ}\text{C}$ once) plus granulocytopenia (polymorphonuclear leukocytes $<500/\text{mm}^3$), were evaluated and began an empiric antibiotic regimen consisting of Keflin[®], gentamicin and carbenicillin (KGC). Of the 652 episodes of fever and granulocytopenia (in 271 patients), initial evaluation failed to define an infectious etiology in 323 (49.5 percent). In 50 of the patients in whom initial evaluation did not demonstrate an infectious etiology, fever and granulocytopenia continued after seven days of therapy with KGC, without evidence for the etiology of their persistent fever. These patients were randomized to either discontinue receiving KGC (Group 1); continue receiving KGC (Group 2); continue receiving KGC with the addition of empiric amphotericin B (Group 3). The duration of granulocytopenia was comparable in the three groups (median 24 days, range 8 to 51 days). Clinically or microbiologically demonstrable infections occurred in nine of 16 patients who discontinued the KGC regimen (Group 1) (six also experienced shock, $p < 0.01$) compared with six of 16 patients who continued the KGC regimen (Group 2) (five in whom fungal infection developed), and in two of 18 patients who continued the KGC regimen plus amphotericin B (Group 3). The incidence of infections was less for patients receiving KGC plus amphotericin B than for patients who discontinued the KGC regimen ($p = 0.013$).

Empiric amphotericin B therapy was also evaluated for its effectiveness in patients whose initial evaluation revealed an infectious etiology with fungal colonization throughout their alimentary tract but in whom fever and granulocytopenia remained despite at least seven days of therapy with appropriate antibiotics. In addition, the postmortem records of all patients dying between 1970 and 1979 were reviewed to ascertain the cause of death and the type of antimicrobial therapy received prior to death. Only one death due to fungal invasion occurred, when therapy with amphotericin B was instituted after one week of broad-spectrum antibiotic therapy.

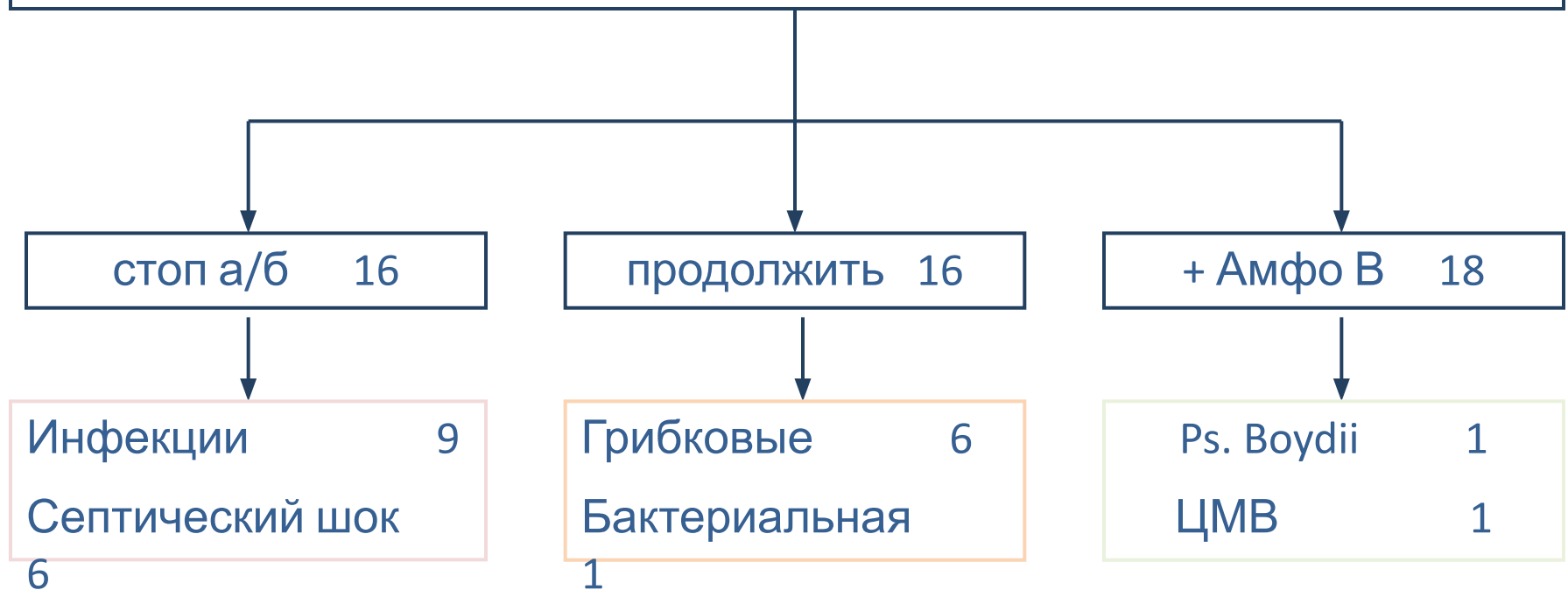
Collectively, these data suggest that continuing antibiotic therapy reduces early bacterial infections in patients with persistent fever and granulocytopenia and that empiric antifungal therapy also appears necessary to prevent fungal superinfections and to control clinically undetected fungal invasion.

From the Infectious Disease Section, Pediatric Oncology Branch, National Cancer Institute and Clinical Pathology Department, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. Requests for reprints should be addressed to Dr. Philip A. Pizzo, Pediatric Oncology Branch, National Cancer Institute, Building 10, Room 13C215, Bethesda, Maryland 20205. Manuscript accepted August 17, 1981.

Инфекции у больных с нейтропенией: ЛНЭ

50 пациентов с фебрильной нейтропенией, продолжавшие лихорадить после 7 дней эмпирической терапии

Цефазолин + карбенициллин + гентамицин



Лихорадка неясной этиологии

Диагностический подход

Главное – клиническая оценка!!!

Адекватность поведения

Активность

Цвет кожных покровов

Диурез

Боли в животе

Тошнота, рвота

Одышка

АД/ЧСС

Лихорадка неясной этиологии

Дополнительные диагностические методы

- Оценка возможности неинфекционной лихорадки
- Взятие гемокультуры
- Мочевина, креатинин, лактат
- СРБ ?
- Прокальцитонин?
- IL-6?

Лихорадка неясной этиологии

Неинфекционные причины лихорадки (те, которые обычно цитируются)

- Цитостатики (HDARAС, Doxo)
- АТГ, алемтузумаб, ритуксимаб
- Фебрильные трансфузионные реакции
- Эндолюмбальная терапия
- Постлучевая энцефалопатия
- Медикаментозная аллергия

«Неинфекционные» причины ЛНЭ: опасности в интерпретации

реакция	Опасность ошибки
Фебрильные трансфузионные реакции	Тромбовзвесь: до 30% всех фебрильных реакций с $t > 38,5$ – следствие бактериальной контаминации Эритромаасса: сепсис <i>Yersinia enterocolitica</i>
Эндолюмбальная терапия	Возможность бактериального менингита
Медикаментозная аллергия	Неотличима от «грибковой аллергии» Часто путается с сыпью при фунгемии

«Неинфекционные» причины ЛНЭ: опасности в интерпретации



Сыпь при фунгемии
C.albicans

Лабораторные маркеры сепсиса

Что (и в каких ситуациях) может дать
измерение
CRP и прокальцитонина?

Неназначение а/б при лихорадке неинфекционного
генеза ?

Состав инициальной а/б терапии?

Безопасную дезэскалацию а/б терапии?

Адекватную эскалацию а/б ?

Неназначение/назначение антимикотиков?

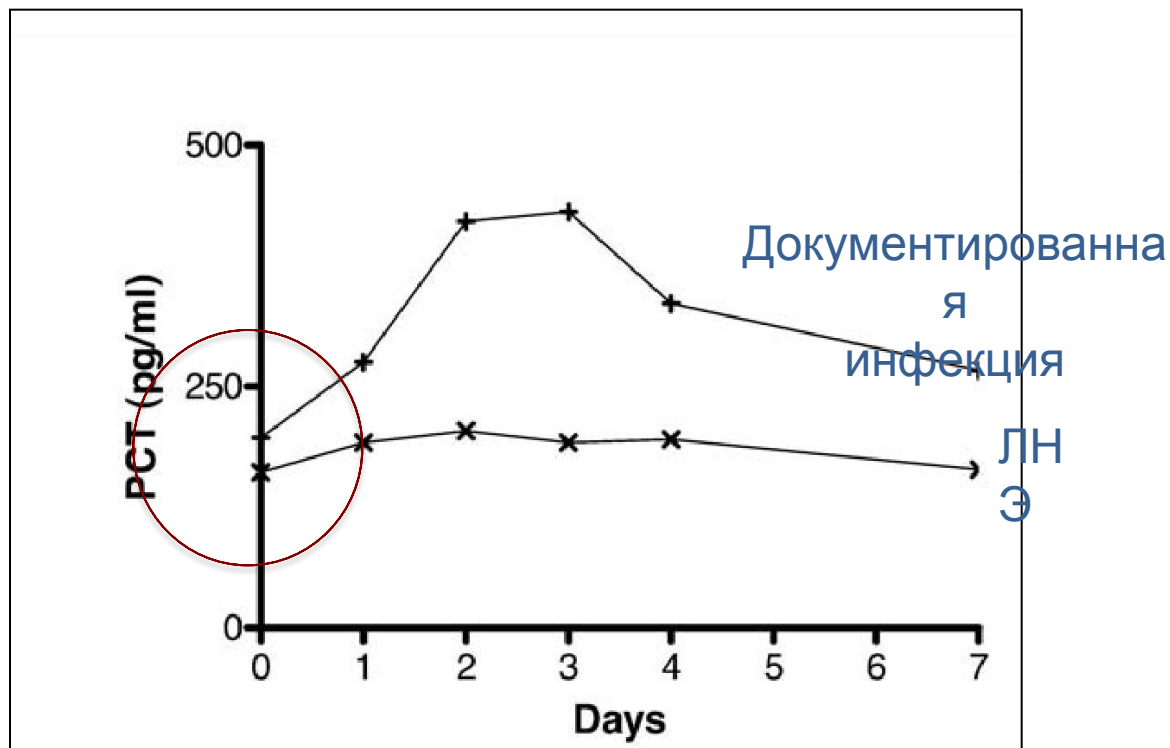
Что (и в каких ситуациях) может дать измерение CRP и прокальцитонина?

Может ли CRP/РСТ повлиять на решение о назначении а/б при подозрении на неинфекционную этиологию лихорадки?

Уровни прокальцитонина не позволяют дифференцировать инфекционную и «иммунологическую» лихорадку

Что (и в каких ситуациях) может дать измерение CRP и прокальцитонина?

Может ли PCT повлиять на решение о составе а/б режима при первом эпизоде лихорадки?



Что (и в каких ситуациях) может дать измерение CRP и прокальцитонина?

Может ли PCT повлиять на решение о составе а/б
режима

при первом эпизоде фебрицитоза?

Нет,

поскольку инициальные уровни PCT статистически
не отличаются

при ЛНЭ и любых видах доказанных инфекций

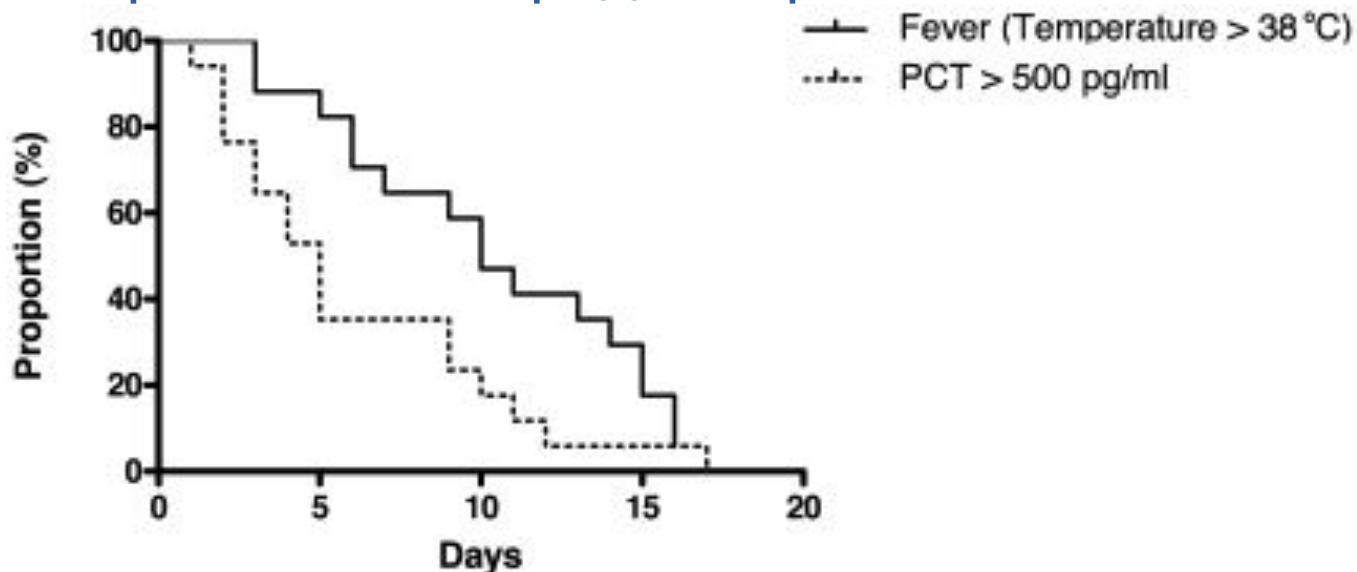
*Robinson JO, et al. Monitoring procalcitonin in febrile neutropenia.....
PLoS One. 2011 Apr 25;6(4):e18886.*

Что (и в каких ситуациях) может дать измерение CRP и прокальцитонина?

Может ли PCT повлиять на решение о коррекции а/б режима

и назначении антимикотиков

при сохранении лихорадки через 72-120 часов?



Robinson JO, et al. Monitoring procalcitonin in febrile neutropenia.....
PLoS One. 2011 Apr 25;6(4):e18886.

Что (и в каких ситуациях) может дать измерение CRP и прокальцитонина?

Может ли PCT повлиять на решение о коррекции а/б
режима

И ИССЛЕДОВАНИИ СИТУАЦИЯХ

Не исключено,
но в сочетании с клинической оценкой и
данными методов визуализации и
микробиологического мониторинга

*Robinson JO, et al. Monitoring procalcitonin in febrile neutropenia.....
PLoS One. 2011 Apr 25;6(4):e18886.*

Что (и в каких ситуациях) может дать измерение CRP и прокальцитонина?

Может ли снижение уровня PCT привести к решению
о прекращении антимикробной терапии
при сохранении нейтропении и афебрилитете?

Нет
из-за риска
«реактивации» успешно леченной
инфекции
и суперинфекции

эмпирическая а/б терапии при фебрильной нейтропении

1950-60е годы:

Крайне высокая смертность от инфекций больных с лейкемией

Инфекционисты не назначали а/б при фебрильной нейтропении

до документации инфекции

1962-й год:

Curtin and Marchall - ?польза эмпирической а/б терапии

1971 год:

Schimpf et al - доказательство необходимости эмпирической а/б терапии

Эмпирическая терапия ЛНЭ: история

1950-е годы: основная причина смертности – *Staph. Aureus*

<i>Escherichia coli</i>	5	2	40	3	60
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	3	100	0	0
Other	4	1	25	3	75
Totals	42°	19	46	23°	54

°In one patient, two bacterial species were isolated from the blood during terminal illness.

Coagulase positive staphylococci and enteric bacilli were often associated with a fatal outcome, whereas coagulase negative staphylococci and *Streptococcus pyogenes* did not once cause death.

More details regarding the patients with bacteremia, septicemia or septicopyemia are presented in table 7. Neither the occurrence nor the outcome of infections marked by bacteria in the blood bore discernible relationship to kind of leukemia, age or sex of patient, total leukocyte count or absolute number of polymorphonuclear leukocytes in the blood.

Twelve patients with acute lymphoblastic leukemia suffered two febrile episodes due to infection with blood stream invasion by bacteria during each of these episodes. In six instances, staphylococci were involved in each infection; in one patient *Escherichia coli* was twice the pathogen. The remaining five patients had different bacterial flora with recurrence. In 11 of these 12 patients the second episode was fatal

Эмпирическая терапия ЛНЭ: история

Начало 1960-х :

Применение метициллина резко сократило смертность от *Staph. aureus*

- частоты Грам(-) бактерий: ***E.coli* и *K. Pneumoniae***

1960-е:

Внедрение цефалотина (активен vs *E.coli* и *K. pneumoniae*)

- частоты ***Ps. aeruginosa***

Начало 1970-х:

Внедрение карбенициллина:

- смертности от ***Ps. aeruginosa*** до 25%

Смертность при монотерапии гентамицином или полимиксином – 60-80%

Эмпирическая терапия ЛНЭ: история

1980-1990-е годы:

- частоты инфекций, вызванных Грам(+) бактериями

Coagulase(-) staphylococci
Streptococci viridans

Конец 1990-х – начало 2000-х:

- **Энтеробактерии**, продуцирующие ESBL
- Полирезистентные *Ps. Aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*
- Полирезистентные Грам(-)
- Ванкомицин-резистентные **энтерококки**

Определение лихорадки

Базальная температура

$\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ - 1 раз

или

$\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ - 1 час

или

$\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ - < 1 часа, но 3 раза в сутки

Базальная температура =
аксиальная температура + $0,5^{\circ}\text{C}$ (!!!)

Лихорадка неясной этиологии

**Цель начальной эмпирической терапии ЛНЭ -
предотвращение ранней летальности
(т.е. септического шока)**

Лихорадка неясной этиологии

Самые страшные ошибки

Неназначение антибиотиков

Плановое назначение антипиретиков

Назначение «литических» смесей

Назначение преднизолона (для «стимуляции гранулоцитопоеза»)

Принципы эмпирической а/б терапии при фебрильной нейтропении

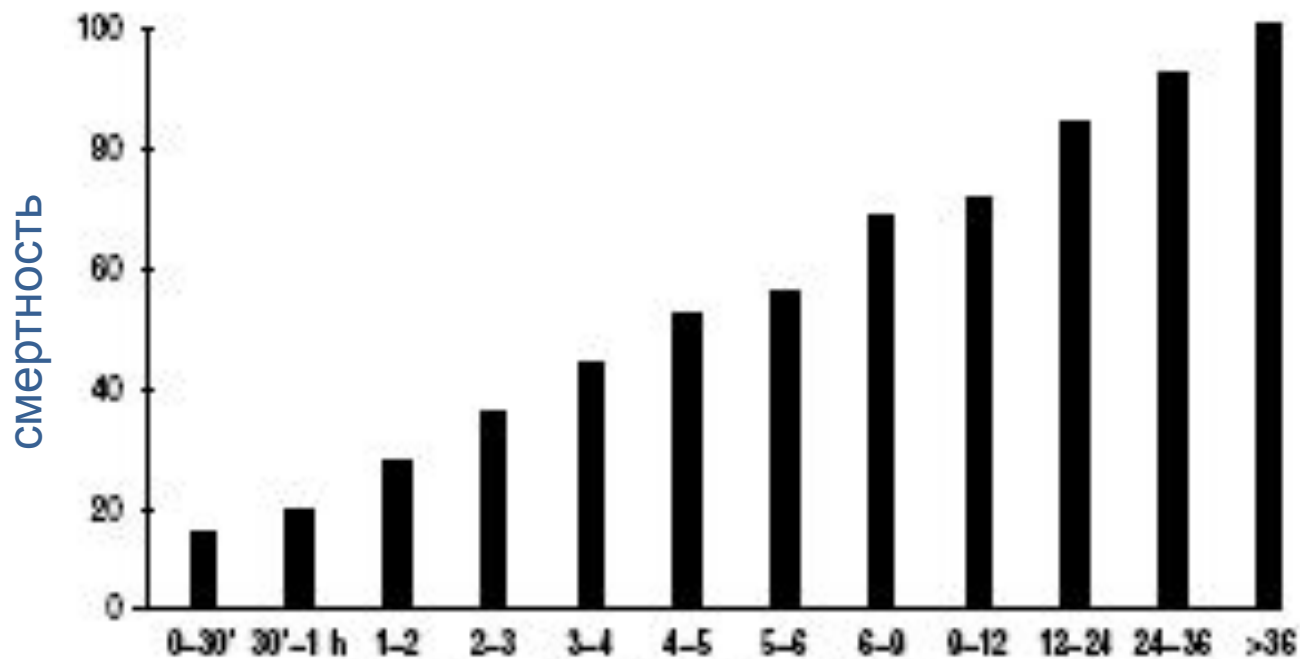
- Быстрое начало (в первые 2-3 часа от начала эпизода)
- Бактерицидные а/б
- А/б широкого спектра, активные против бактерий, способных вызвать СШ
- Учитывать локальные данные (!)
- Разумные комбинации
- Достаточные дозы и длительность
- Своевременная оценка и коррекция

Принципы эмпирической а/б терапии при фебрильной нейтропении

- Быстрое начало (в первые 2-3 часа от начала эпизода)
- Бактерицидные а/б
- А/б широкого спектра, активные против бактерий, способных вызвать СШ
- Учитывать локальные данные (!)
- Разумные комбинации
- Достаточные дозы и длительность
- Своевременная оценка и коррекция

Принципы эмпирической а/б терапии при фебрильной нейтропении

Быстрое начало (в первые 2-3 часа от начала эпизода)



Интервал начало шока – 1-я доза а/б

подходы к эмпирической а/б терапии

Монотерапия

Комбинированная

Комбинированная с ранней

дезэскалацией

подходы к эмпирической а/б терапии

Монотерапия

За:

Эффективность (равна эффективности комбинированной) ,
простота, дешевизна, малая токсичность

Против:

растущий уровень резистентности, более узкий спектр
покрытия, потенциал развития резистентности

подходы к эмпирической а/б терапии

Комбинированная терапия

За:

максимальный спектр покрытия, меньший риск развития резистентности

Против:

дороже, токсичнее, нет преимуществ в результативности

Выбор эмпирической а/м терапии

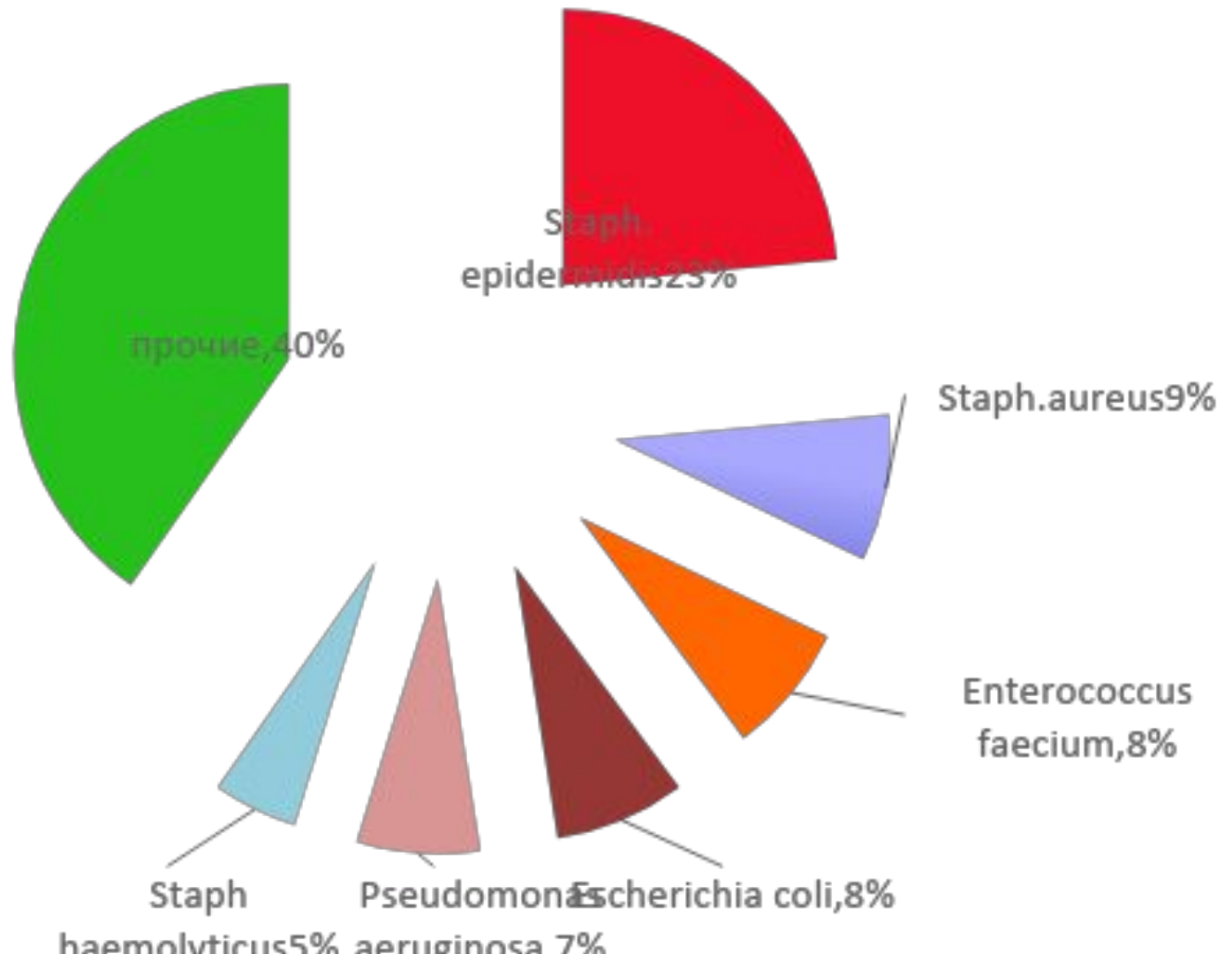
Ориентироваться на

Локальную эпидемиологию

Анамнез (пребывание в ОРИТ, тип инфекции)

Результаты бак мониторинга

Выделенные из крови микроорганизмы (стационар ФНКЦ ДГОИ)



ПОДХОДЫ К ЭМПИРИЧЕСКОЙ а/б ТЕРАПИИ

**Основа - β -лактамы,
«активные» против *Ps. aeruginosa***

Цефепим

Пиперациллин/тазобакта

м

Цефоперазон/сульбакта

м (?)

Резерв

Имипенем/циластат

ин

Меропенем

Дорипенем

подходы к эмпирической а/б терапии

Стандартные варианты комбинированной терапии

β-лактам+амикацин

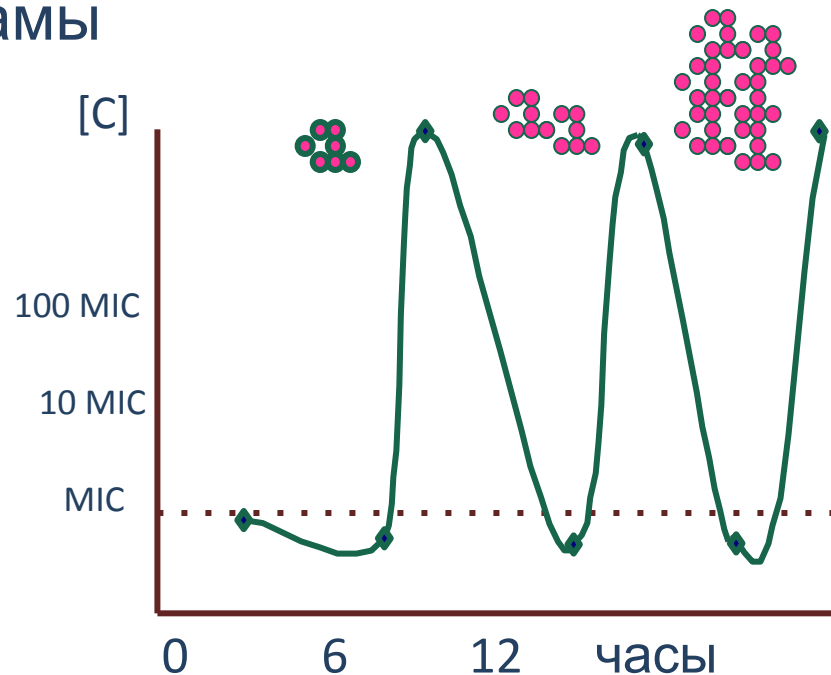
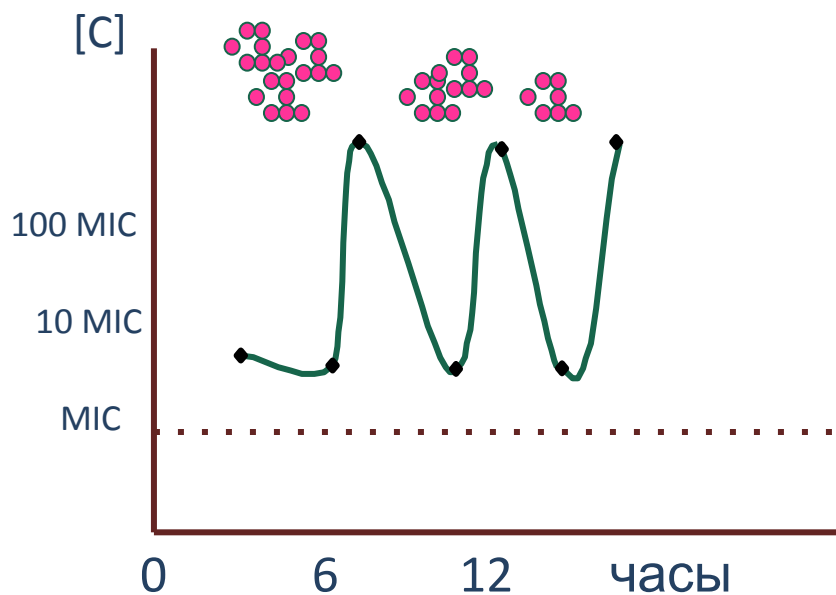
β-лактам+ванкомицин

β-лактам+ванкомицин+амикацин

Принципы эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении: постантибиотический эффект, доза и кратность

кратность

β -
лактамы



Постантибиотический эффект

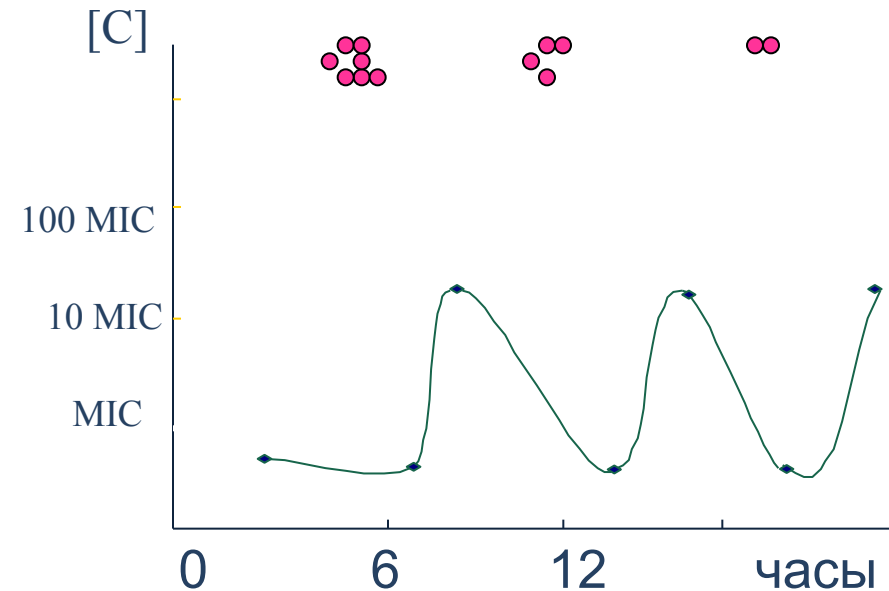
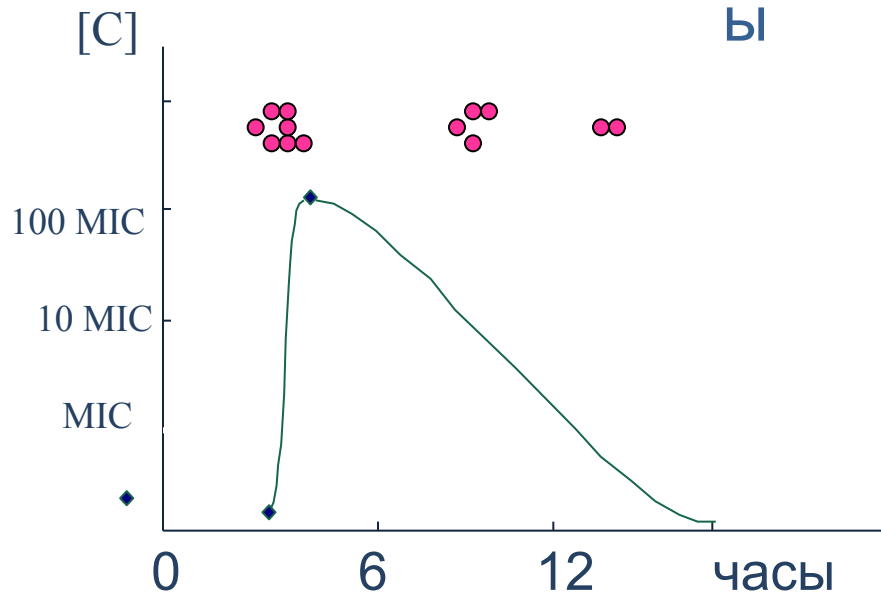
отсутствует

Необходимо поддерживать $[C] > MIC$

Кратность введения – 3-4 раза

Принципы эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении: постантибиотический эффект, доза и кратность

Аминогликозиды



Постантибиотический эффект присутствует
Нет необходимости поддерживать $[C] > MIC$
Кратность введения – 1 раз

подходы к эмпирической а/б терапии

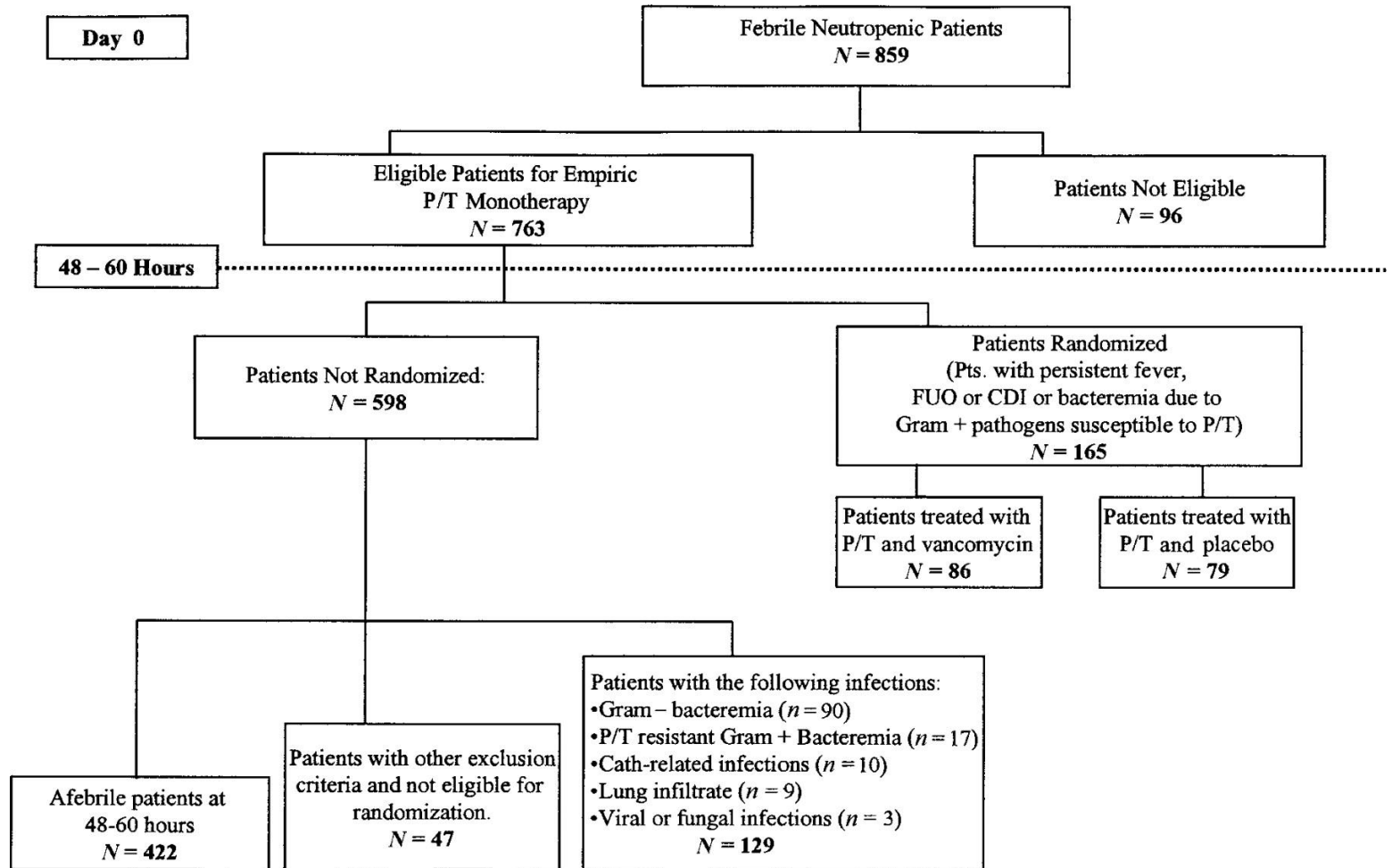
Ванкомицин в стартовой комбинации

За	Против
<input type="checkbox"/> частота Грам(+)	Низкая смертность от Грам(+) (кроме Str. Viridands и St. Aureus)
	<input type="checkbox"/> Токсичность
	<input type="checkbox"/> Стоимость
	<input type="checkbox"/> Нагрузка на персонал

подходы к эмпирической а/б терапии

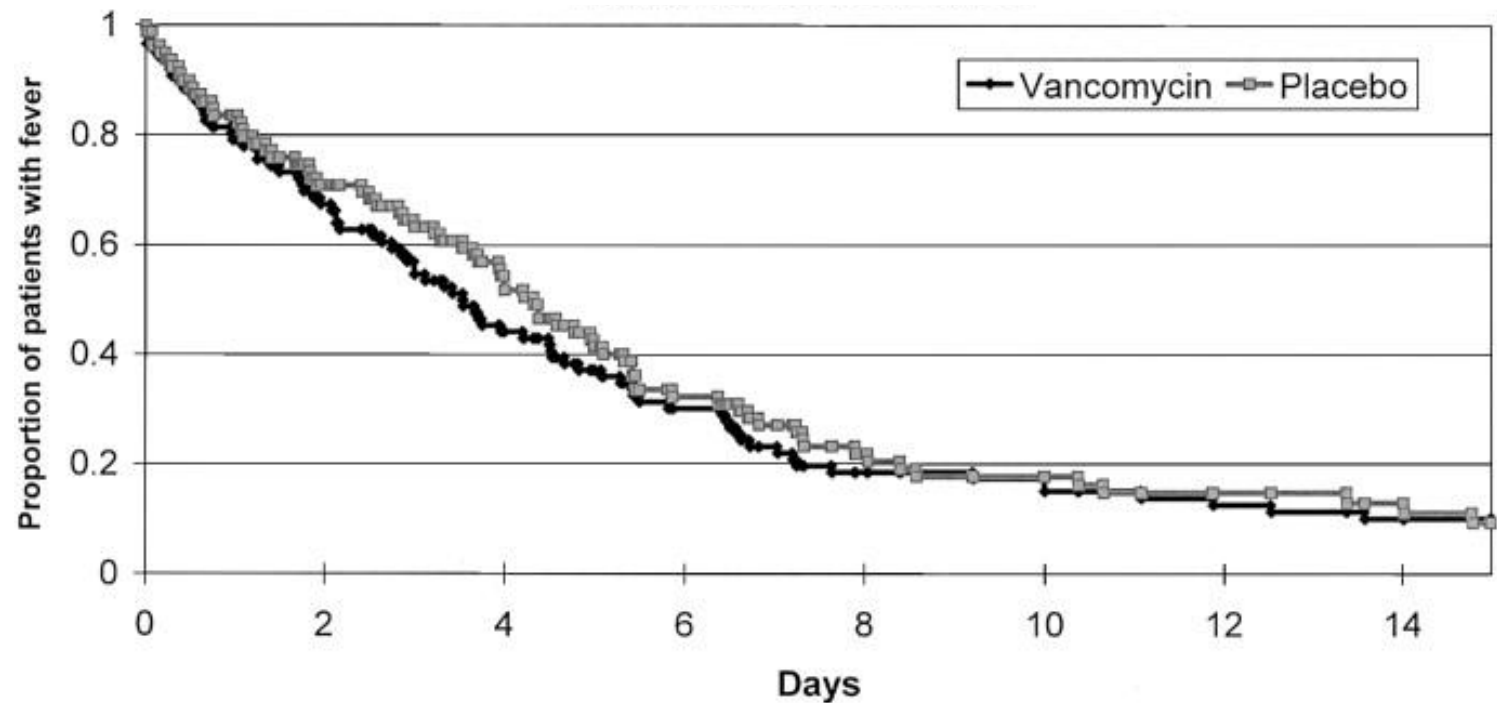
Vancomycin versus Placebo for Treating Persistent Fever in Patients with Neutropenic Cancer Receiving Piperacillin-Tazobactam Monotherapy

Ванкомицин vs плацебо при персистирующей фебрильной нейтропении



Ванкомицин vs плацебо при персистирующей фебрильной нейтропении

Интервал до достижения
афебрилитета



подходы к эмпирической а/б терапии

Ванкомицин в первой линии

основные показания

Нестабильность гемодинамики

Ознобы

Тяжелый сепсис

Септический шок

Любая новая органная дисфункция (ЦНС, почки)

Аплазия после HD AraC

Некротический мукозит

Признаки катетерной инфекции

Т.е. при подозрении на опасную Грам(+)
бактериемию

подходы к эмпирической а/б терапии

Амикацин в первой линии

Нестабильность гемодинамики

Целлюлит в области промежности

Ознобы

Тяжелый сепсис

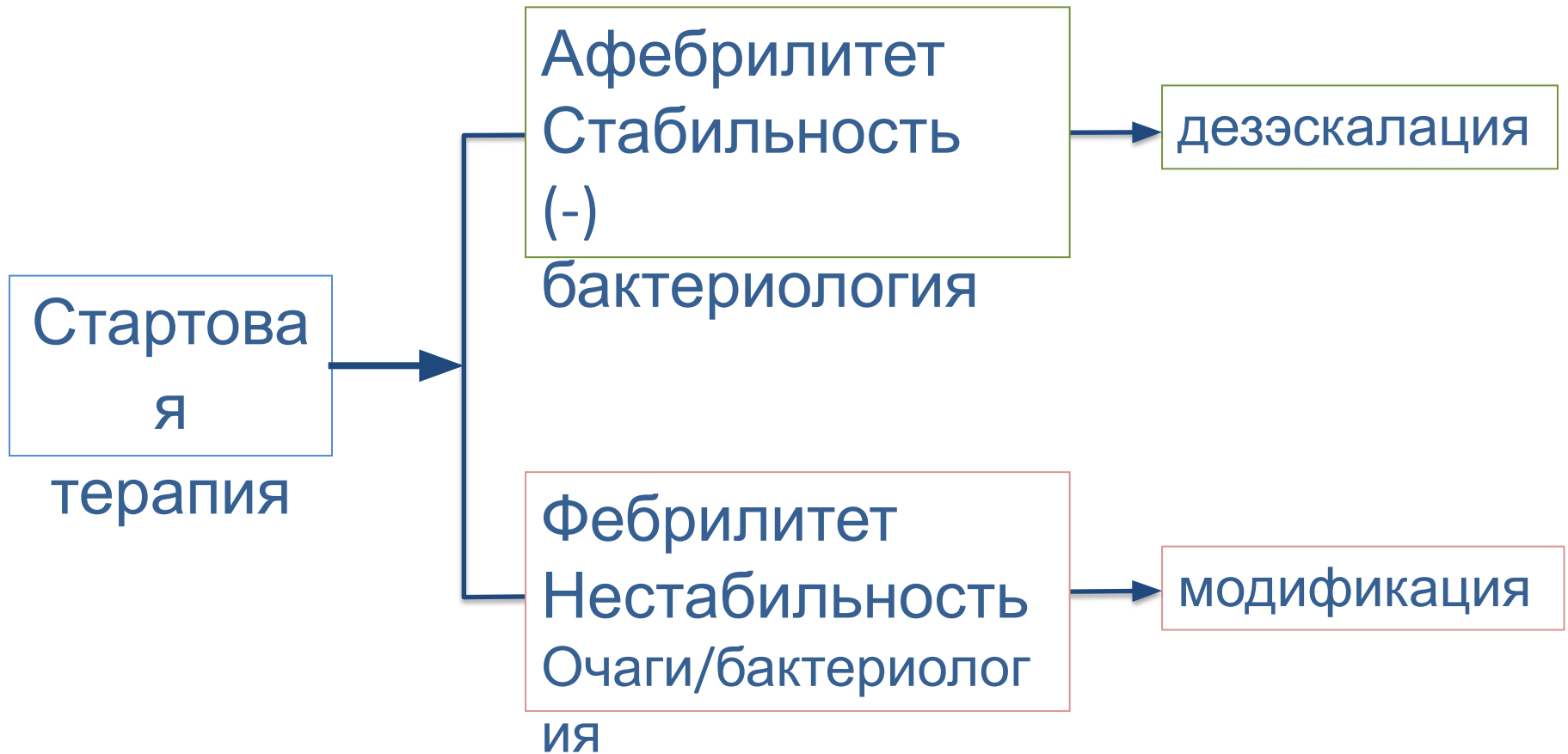
Септический шок

Любая новая органная дисфункция (ЦНС, почки)

Колонизация бактериями ESBL, мультирезистентной *Ps. aeruginosa*

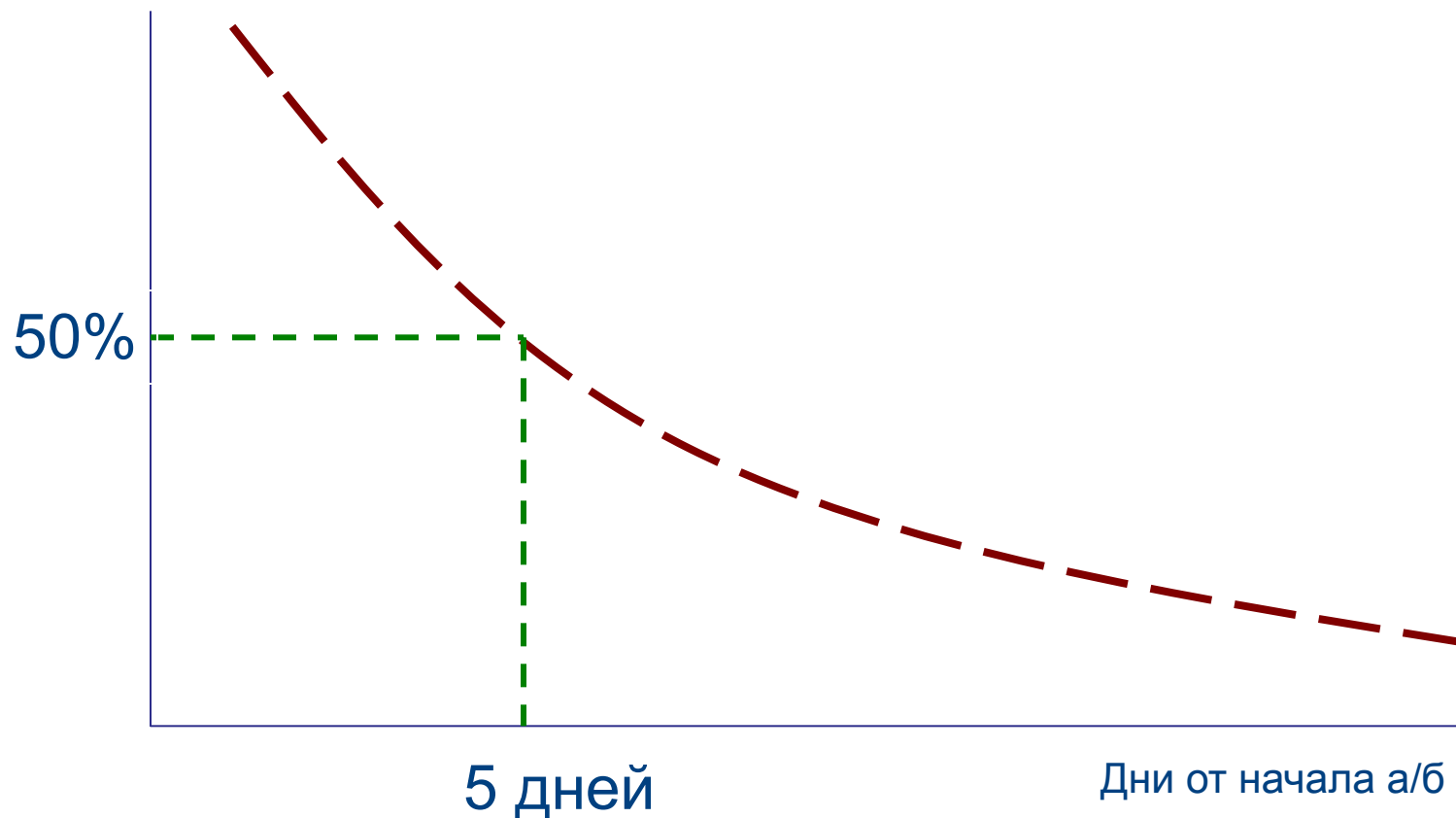
Т.е. при подозрении на Грам(-)
бактериемию

Принцип модификация эмпирической а/м терапии



эмпирическая а/б терапия: правило 50:5

% больных с разрешившейся лихорадкой



Эмпирическая терапия ЛНЭ: правило 50:5

Показания к коррекции до 72-96 часов

Септический шок

Ухудшение клинического состояния (ознобы, слабость и т. д.)

Появление органной дисфункции

Выявление м/о, нечувствительных к инициальной комбинации

Появление новых очагов (клинически, R-логически)

эмпирическая а/б терапия: правило 90:50

а/б терапия клинически эффективна

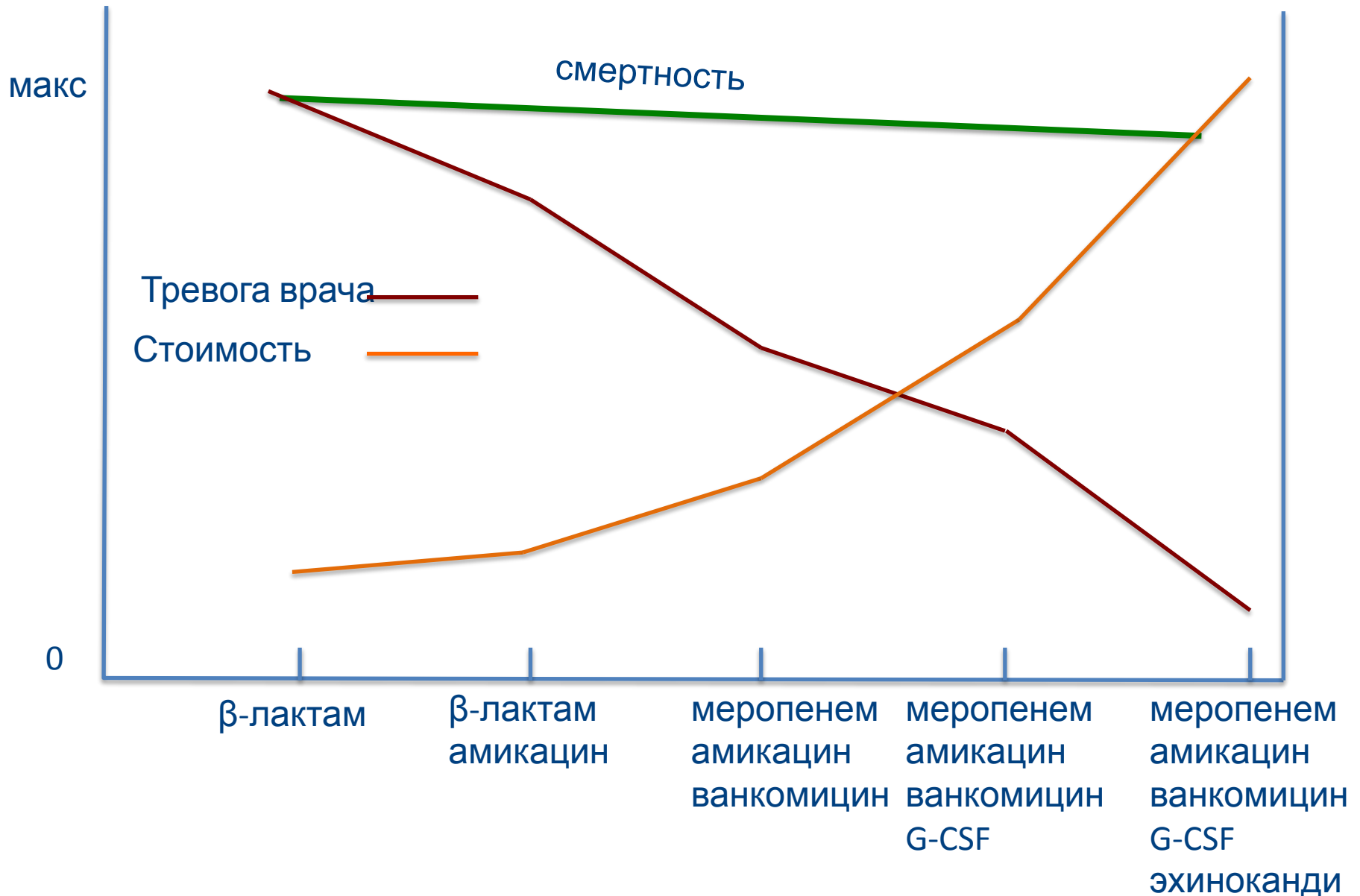
в 90% если микроорганизм *in vitro*

чувствителен

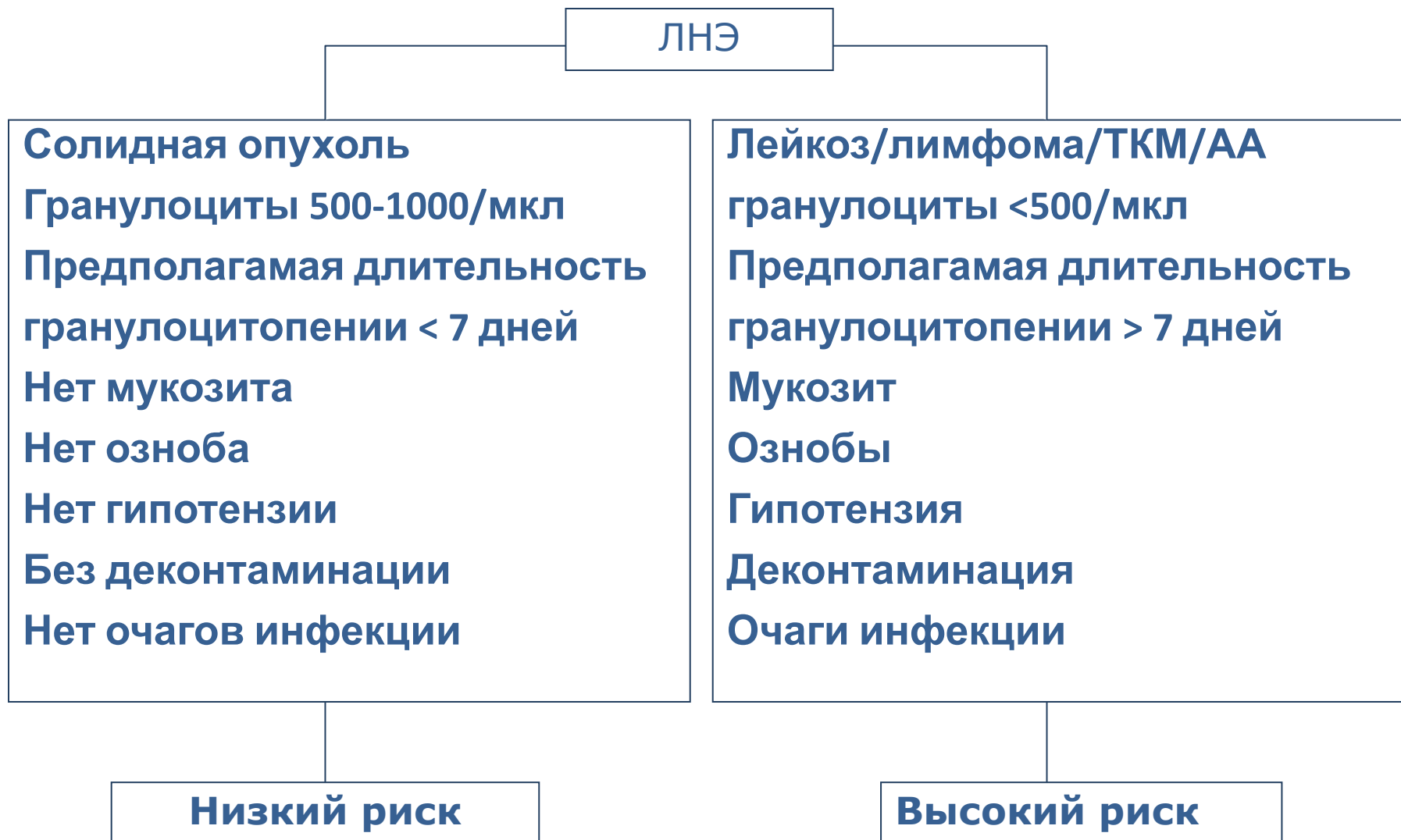
В 50% если микроорганизм *in vitro*

резистентен

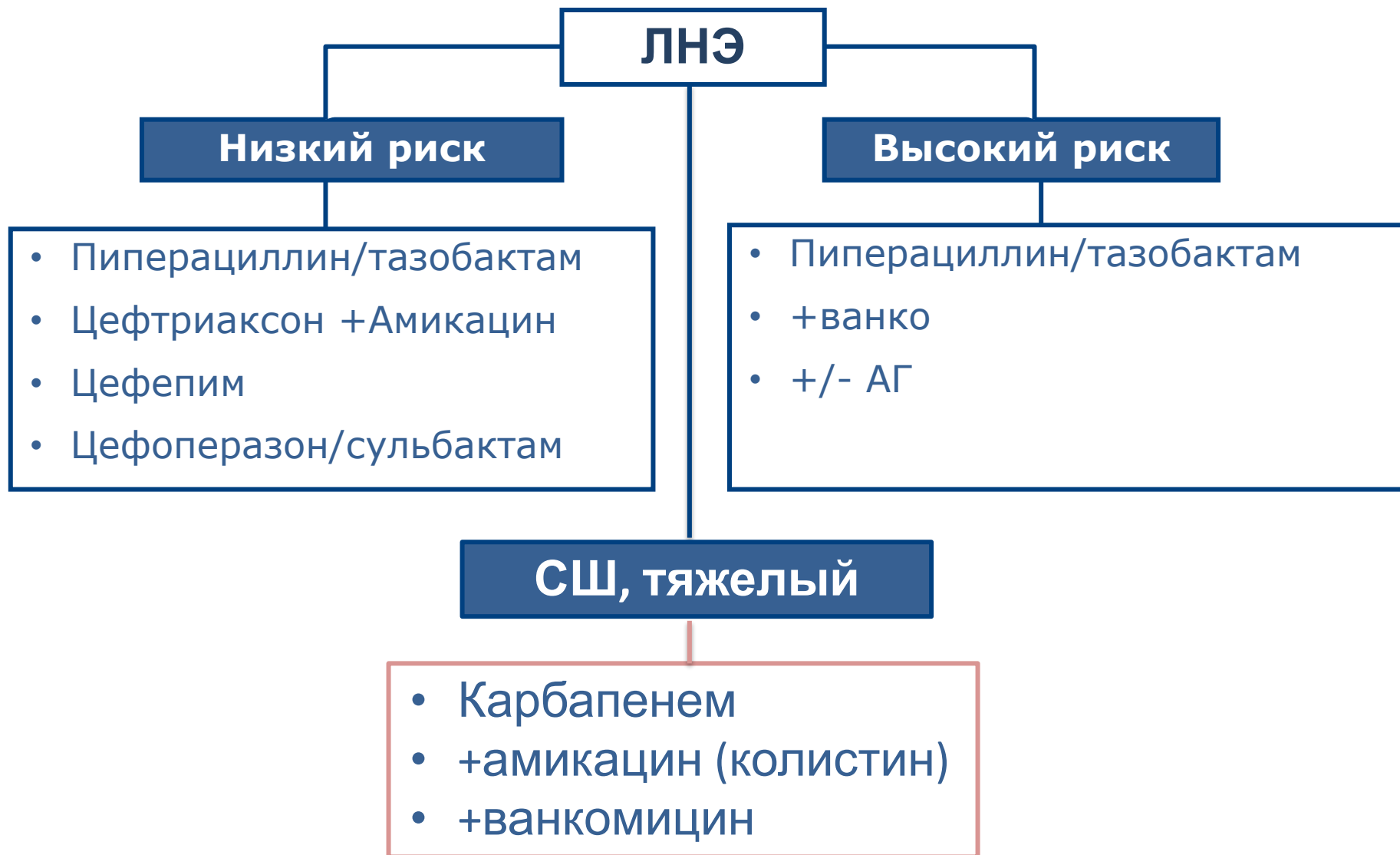
эмпирическая а/б терапия



Выбор стартовой эмпирической терапии



Выбор эмпирической а/м терапии



Необходимые исследования при наличии очага инфекции

Пораженный орган	исследование
Синусы	КТ, МРТ
Легкие	КТ □ БАЛ
Кожа и мягкие ткани	
открытая рана	Посев отделяемого
инфильтрат	Биопсия (посев, окраска по Граму, гистология)
Брюшная полость	Токсин <i>C.difficile</i> , посев кала
Гингивит	Бактериологическое исследование

эмпирическая а/м терапия при наличии очага инфекции

Пораженный орган	+ в стартовой терапии
Синусы	Вориконазол, Липидные Амфо В
Легкие	
Интерстициальное поражение	Бисептол, Ганцикловир, ВВИГ (???)
Очаговое поражение	Вориконазол, липидные Амфо В

эмпирическая а/м терапия при наличии очага инфекции

Пораженный орган	+ в стартовой терапии
Кожа и мягкие ткани	
Еctyma gangrenosum	Меропенем (имипенем), Колистин
Перианальная клетчатка	Меропенем (имипенем), Колистин
Брюшная полость	
тифлит	Меропенем (имипенем)
диарея с потерей белка	Ванкомицин р.о., метронидазол

эмпирическая а/м терапия при наличии очага инфекции

Пораженный орган	+ в стартовой терапии
Полость рта	
Афтозный стоматит	Ацикловир, Пенициллин
Инфильтративно-некротический гингивит	Бисептол, фторхинолон

Принципы эмпирической а/б терапии при фебрильной нейтропении

- Быстрое начало (в первые 2-3 часа от начала эпизода)
- Бактерицидные а/б
- А/б широкого спектра, активные против бактерий, способных вызвать СШ
- Учитывать локальные данные (!)
- Разумные комбинации
- Достаточные дозы и длительность
- Своевременная оценка и коррекция

Коррекция эмпирической а/м терапии

ЛНЭ

идентификация возбудителя

Грам (-)
чувствительный к
 β -лактаму

Бета-лактамы
Отмена ванкомицина
+/- амикацин

Грам (-)
нечувствительный к
 β -лактаму

Замена β -лактама
Добавление амикацина
Отмена Ванкомицина

Грам (+)

Бета-лактамы
(+) ванкомицин
(-) амикацин

Коррекция эмпирической а/м терапии



Коррекция эмпирической а/м терапии

ЛНЭ

Фебрилитет 72-96 часов

КТ-грудной клетки

Нет поражения

Замена В-лактама (карбапенем)
Добавление эхинокандина

Коррекция эмпирической а/м терапии

**1960
год**

Антибактериальная терапия продолжается в зависимости от клинических и лабораторных показаний. Например, если пациент продолжает оставаться фебрильным через три-пять дней терапии, данный режим прекращается. В такой ситуации данный режим [а/б терапии] является не только неэффективным, но также может быть опасным, особенно при применении препаратов широкого спектра.

Длительность эмпирической а/м терапии

Критерии оценки необходимости продолжения а/б

- Афебрилитет
- Выход из агранулоцитоза
- Клинические данные
- Микробиологические данные

Длительность эмпирической а/м терапии

Золотое правило

А/б терапия не может быть отменена у пациента в агранулоцитозе при:

- **Фебрилитете**
- **Нестабильном клиническом состоянии**

Длительность эмпирической а/м терапии

А/б терапия может быть отменена у пациента в агранулоцитозе при:

- **Афебрилитете > 3-5 дней**
- **Стабильном клиническом состоянии**
- **Тенденции к повышению гранулоцитов**

**Быть готовым к повторному
фебрилитету
и повторному назначению а/б**

Длительность эмпирической а/м терапии

Причины продолжения фебрилитета после выхода из агранулоцитоза

- Катетерная инфекция
- Грибковая инфекция (хронический диссеминированный кандидиаз)
- Вирусная инфекция
- РТПХ
- Основное заболевание (ЛСН, НЛН)

Наиболее клинически значимые Грам(+) патогены

Streptococci viridans

Coagulase(-) Staphylococci

Coagulase(-) Staphylococci

S. epidermidis, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. sciuri*, *S. simulans*,
S. hominis, *S. capitis*, *S. warneri*, *S. caprae*

Самые частые возбудители бактериемий
Самые частые возбудители катетерных
инфекций

Природные сапрофиты кожи

Способны формировать
биопленку

Резистентность : **Ген *mecA***

метициллин и другие β -лактаммы

Бактериемии Coagulase(-) Staphylococci

- Часто катетер-ассоциированные
- Невысокая летальность
- Редкость септического шока

<i>Escherichia coli</i>	5	2	40	3	60
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	3	100	0	0
Other	4	1	25	3	75
Totals	42*	19	46	23*	54

*In one patient, two bacterial species were isolated from the blood during terminal illness.

Coagulase positive staphylococci and enteric bacilli were often associated with a fatal outcome, whereas coagulase negative staphylococci and *Streptococcus pyogenes* did not once cause death.

More details regarding the patients with bacteremia, septicemia or septicopyemia are presented in table 7. Neither the occurrence nor the outcome of infections marked by bacteria in the blood bore discernible relationship to kind of leukemia, age or sex of patient, total leukocyte count or absolute number of polymorphonuclear leukocytes in the blood.

Twelve patients with acute lymphoblastic leukemia suffered two febrile episodes due to infection with blood stream invasion by bacteria during each of these episodes. In six instances, staphylococci were involved in each infection; in one patient *Escherichia coli* was twice the pathogen. The remaining five patients had different bacterial flora with recurrence. In 11 of these 12 patients the second episode was fatal.

Бактериемии Coagulase(-) Staphylococci

Лечение:

- не работают β -лактамы, в т.ч. «защищенные»
- Препараты выбора : **ванкомицин и линезолид**
- Длительность лечения: **10-14 дней**
- Не всегда требуют удаления катетера
(кроме рецидивирующей бактериемии и сепсиса)

Наиболее клинически значимые Грам(+) патогены

Streptococci viridans

Str. mitis, Str. salivarius, S. mutans, Str. SBE, Str. bovis, Str. equinus Str. uberis

Обитатели полости рта у > 90%
людей

Вызывают

Кариес

Подострый эндокардит

Бактериемию после удаления

зубов

} ~95-100%
случаев

Наиболее клинически значимые Грам(+) патогены

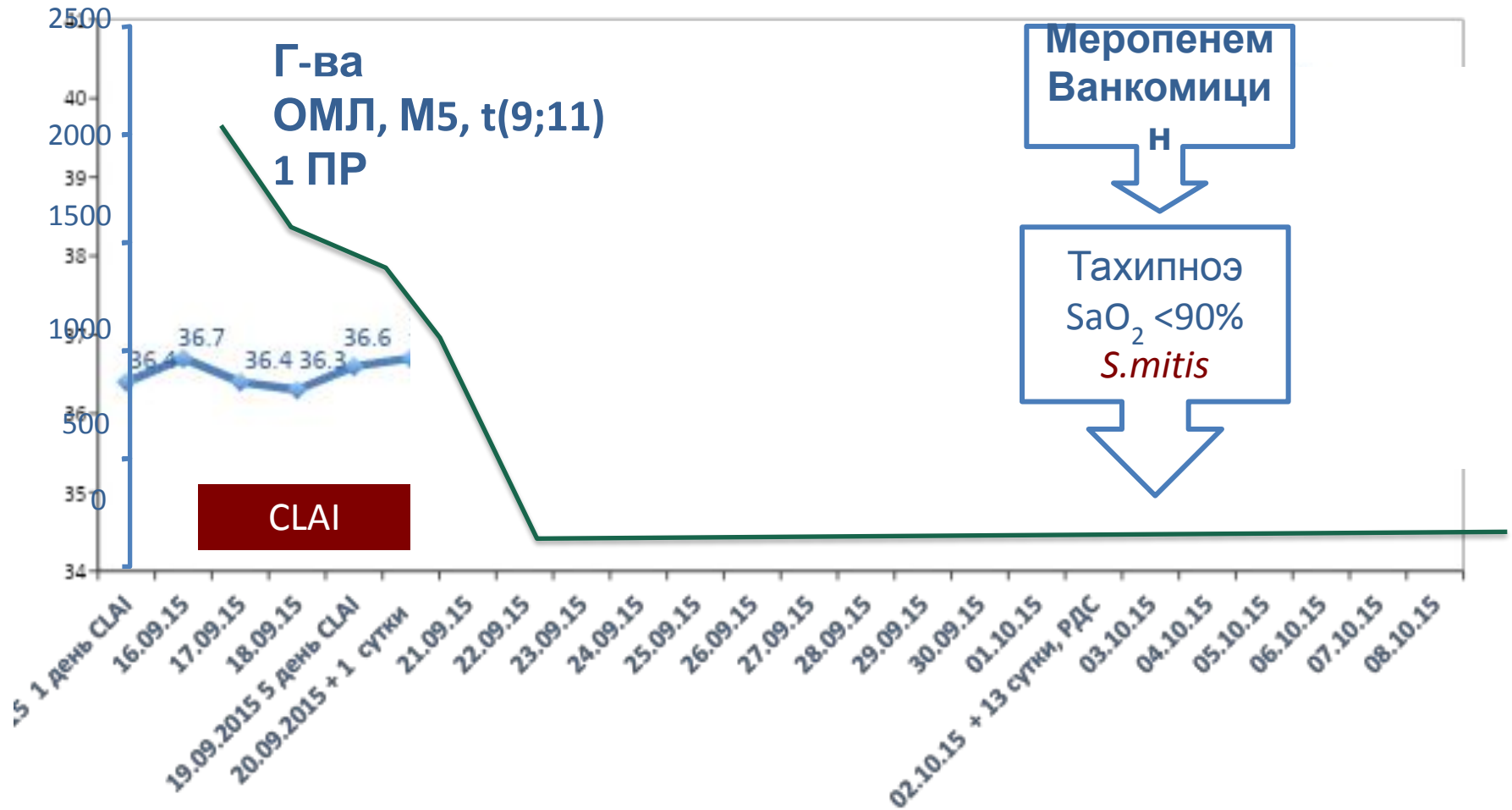
Streptococci viridans

Особенности в гематологии/онкологии

- Причина фульминантного шока и РДС у реципиентов ТГСК и HD AraC
- Вариабельная чувствительность к β -лактамам и макролидам
- Универсальная чувствительность к Ванко и Линезолиду
- Быстрая (~24 часа) «стерилизация» гемокультур
- Длительная лихорадка (>2-х недель)

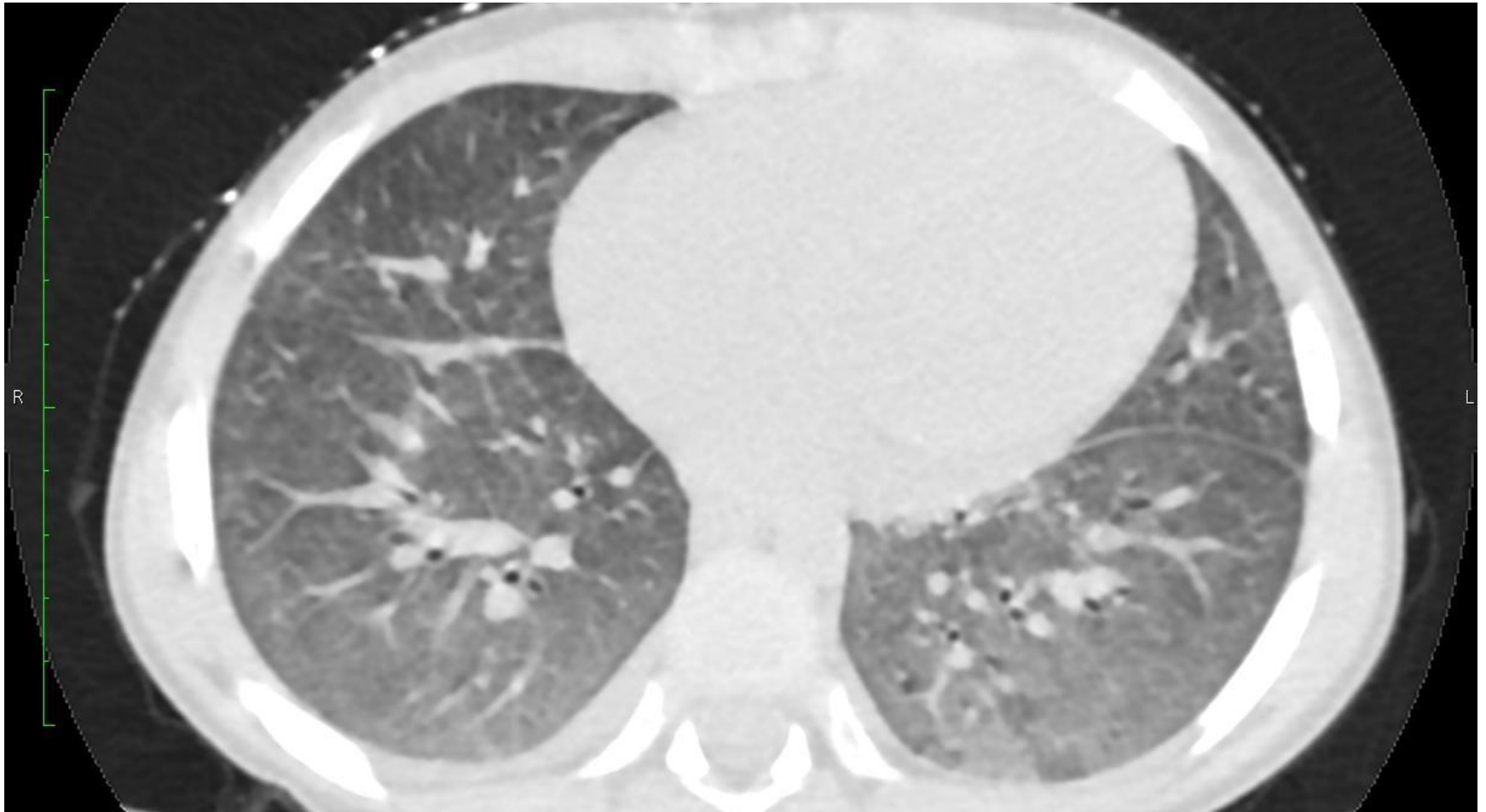
Наиболее клинически значимые Грам(+) патогены

Streptococci viridans

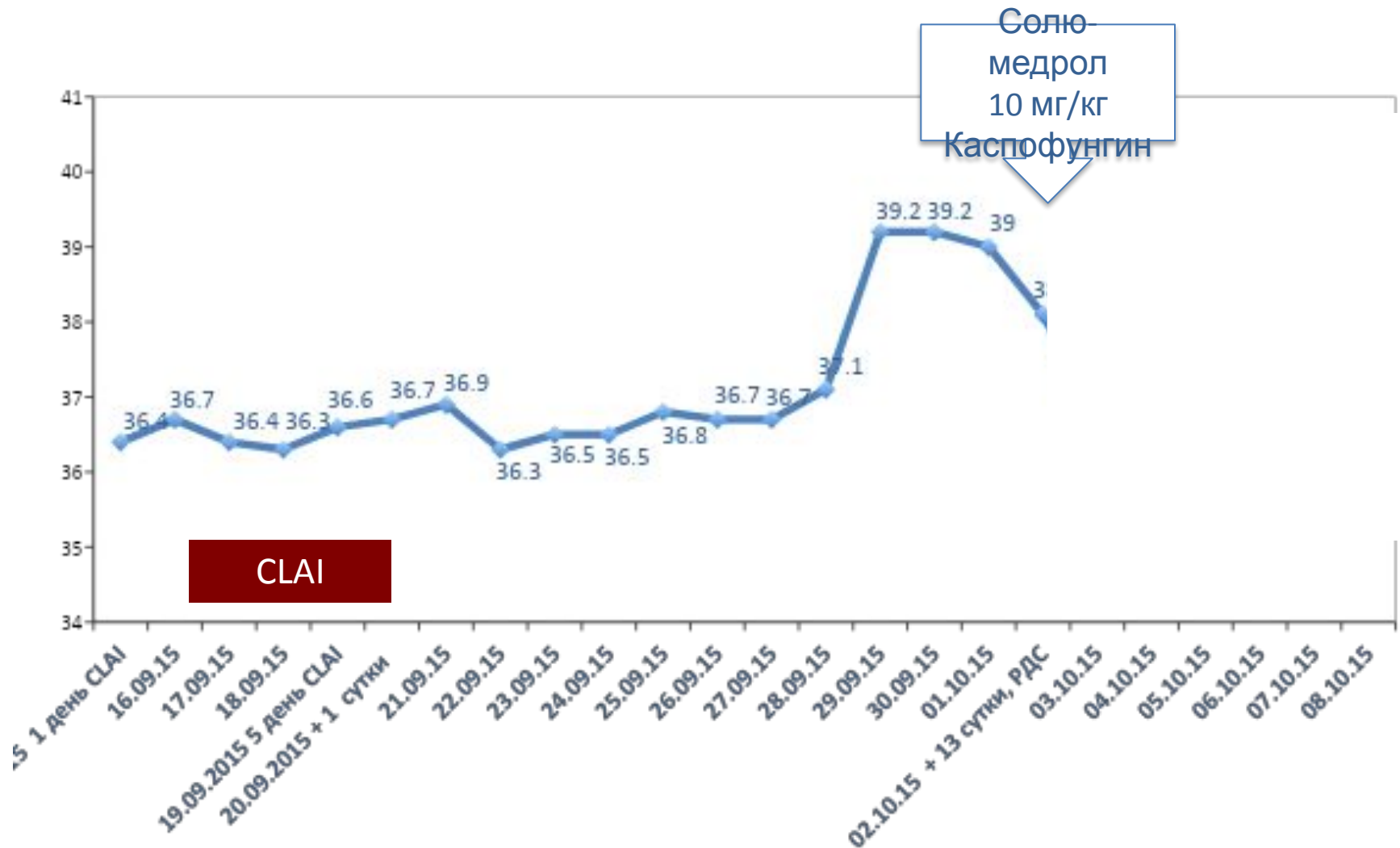


Наиболее клинически значимые
Грам(+) патогены

Streptococci viridans



Наиболее клинически значимые Грам(+) патогены *Streptococci viridans*



Наиболее клинически значимые Грам(+) патогены

Бактериемия и РДС, вызванные *Streptococci* *viridans*

Лечение

- **Ванкомицин** (100% «стерилизация» гемокультур в течение 24 ч)
- **Метилпреднизолон** при длительной лихорадке и РДС
- **Антимикотики**, активные в отношении плесневых грибов (высокая -до 30%- вероятность *Aspergillus!!!*)

Наиболее опасные Грам(-) возбудители

- Мультирезистентная *Ps. aeruginosa*
- *St. maltophilia*
- *K. pneumoniae* ESBL(+)
- Мультирезистентные *E. coli*
- *Acinetobacter*

Наиболее опасные Грам(-) возбудители

Ps. aeruginosa

- Грам (-), подвижная неферментирующая палочка
- Основная среда – водная
(сохраняется до года при T=37°C, в т.ч. в медицинских растворах)
- Колонизирует человека
- Способна образовывать биопленки
- Сложно поддается эрадикации
- Частый нозокомиальный патоген

Наиболее опасные Грам(-) возбудители

Ps. aeruginosa

- Вызывает бактериемии и инфекции мягких тканей
- Высокая вероятность септического шока
- Летальность при запаздывании с а/б терапией на 24 часа – > 50%
- Приобретает устойчивость в процессе лечения

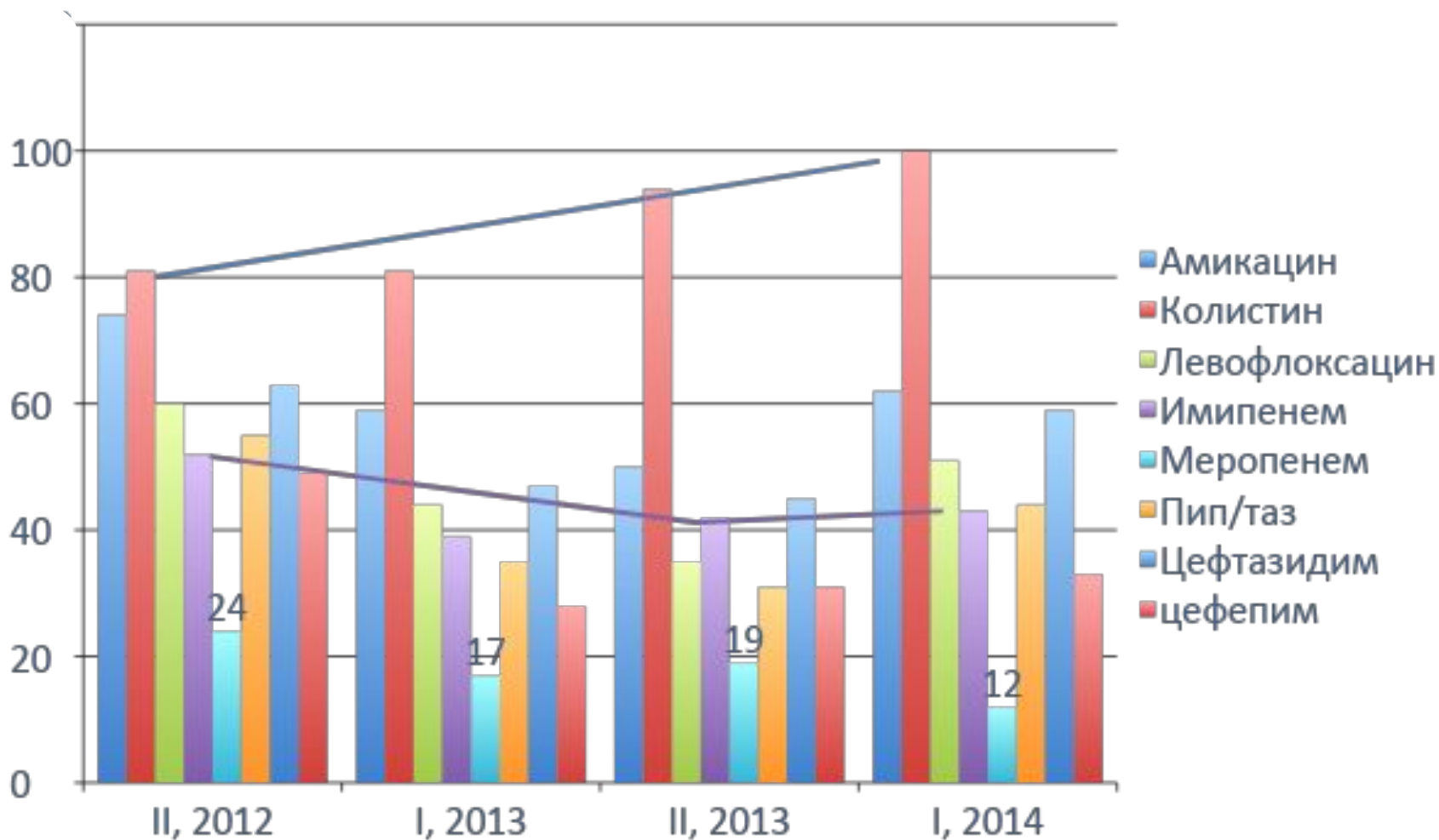
Наиболее опасные Грам(-) возбудители

Ps. aeruginosa

Резистентно СТЬ

Цефтазидим	50-80%
Цефепим	30-50%
Пиперациллин/тазобактам	30-50%
Цефоперазон/сульбактам	30-80%
Имипенем/циластатин	10-80%
Меропенем	10-80%
Колистин	10-30%
Амикацин	50-80%

Чувствительность Ps. aeruginosa к антибиотикам ФНКЦ ДГОИ



Наиболее опасные Грам(-) возбудители



Ps. aeruginosa Ectyma gangrenosum

Наиболее опасные Грам(-) возбудители



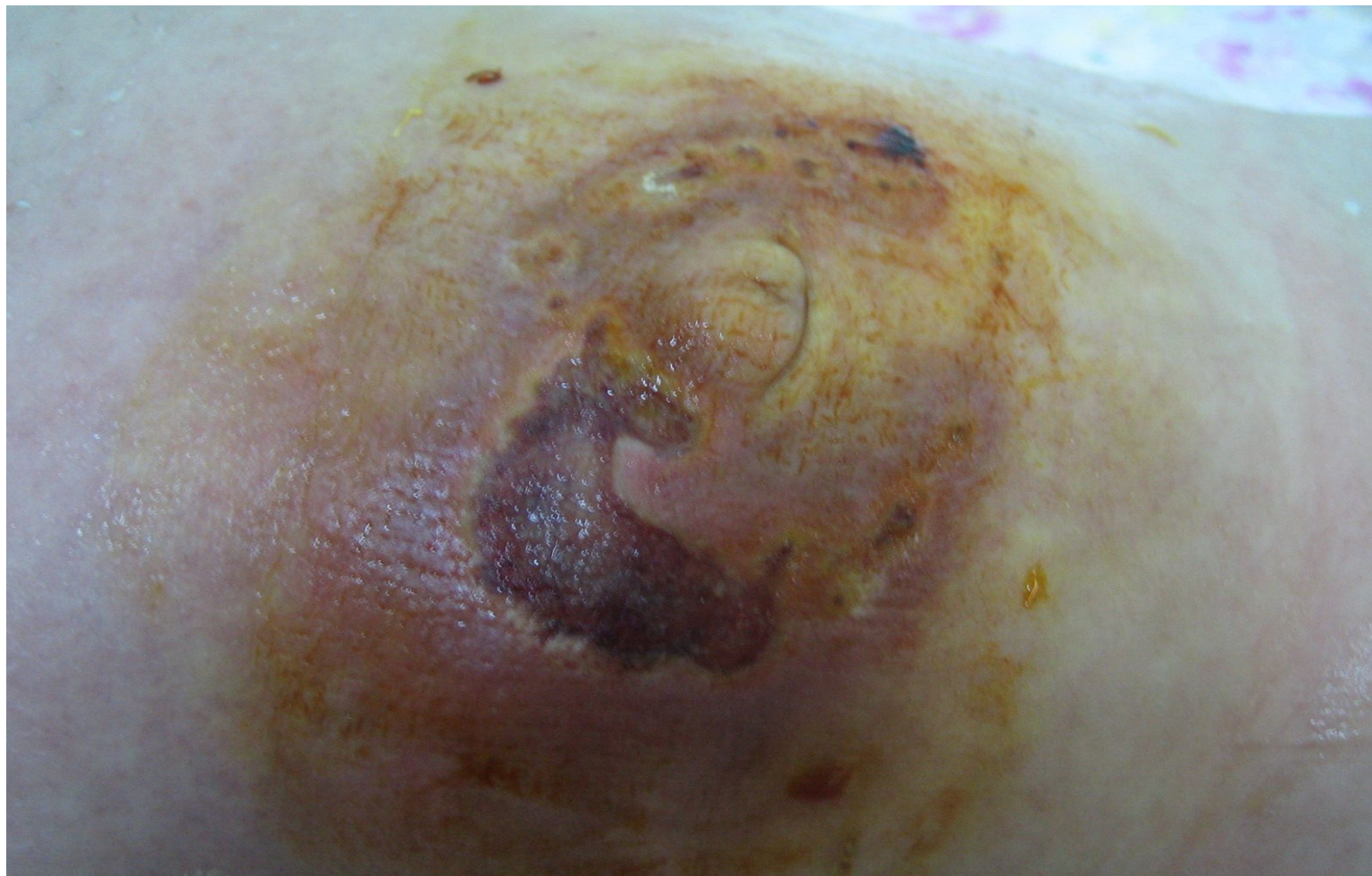
Ps. aeruginosa Ectyma gangrenosum

Наиболее опасные Грам(-) возбудители



Ps. aeruginosa

Наиболее опасные Грам(-) возбудители



Ps. aeruginosa Ecthyma gangrenosum

Наиболее опасные Грам(-) возбудители



Ps. aeruginosa Ectyma gangrenosum

Наиболее опасные Грам(-) возбудители

Ps. Aeruginosa

Лечение (при любом подозрении)

Карбапенем + аминогликозид +
КОЛИСТИН

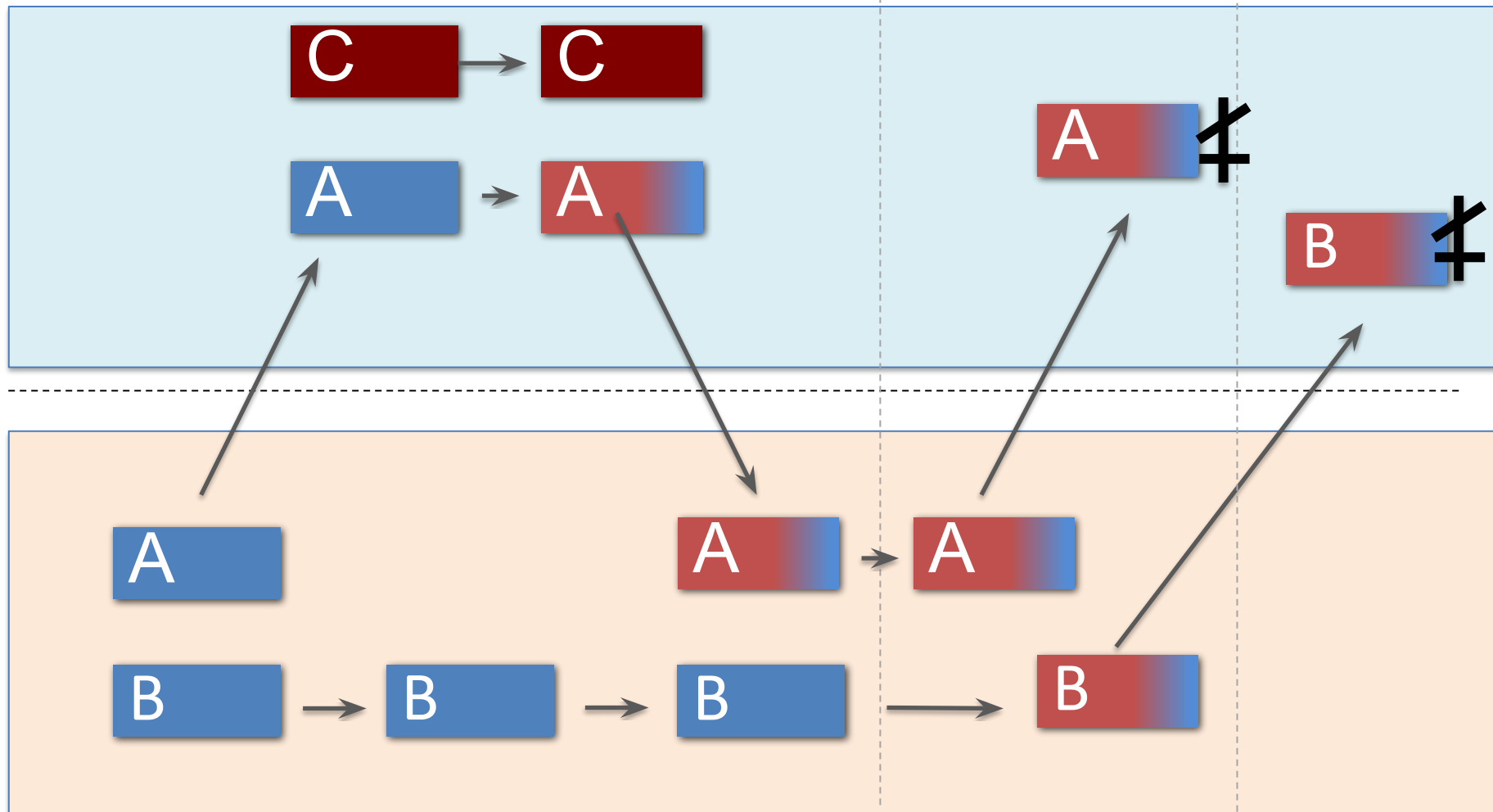
Идентификация,
антибиограмма

Коррекция

Наиболее опасные Грам(-) возбудители

ОРИТ

Ps. Aeruginosa



ПАЛАТА № 5

Наиболее опасные Грам(-) возбудители

Stenotrophomonas maltophilia

- Поражение слизистых и мягких тканей
- Геморрагическая пневмония
- Редкость СШ
- Торпидность очагов
- Недостаточность адекватной а/б терапии
- Многократные высевы при сохранении нейтропении
- Зависимость исхода от восстановления гранулоцитов

Наиболее опасные Грам(-) возбудители

Stenotrophomonas maltophilia

Чувствительность:

Цефепим

Тикарциллин/клавулонат

Цефоперазон/сульбактам

Ципрофлоксацин и левофлоксацин

Триметоприм/сульфаметоксазол

~~Широко не чувствительна к карбапенемам~~
**Клиническая резистентность
при лабораторной чувствительности**

Stenotrophomonas maltophilia



Stenotrophomonas maltophilia



Целлюлит, вызванный *S.*

Stenotrophomonas maltophilia



Гингивит, вызванный *S. maltophilia*

Stenotrophomonas maltophilia



Целлюлит, вызванный *S. maltophilia*

Stenotrophomonas maltophilia



Целлюлит, вызванный *S. maltophilia*

Stenotrophomonas maltophilia



Целлюлит, вызванный *S. maltophilia*

Stenotrophomonas maltophilia



Геморрагическая пневмония, вызванная ***S. maltophilia***

Stenotrophomonas maltophilia

Лечение:

Ципрофлоксацин

Триметоприм/сульфометоксазол
+/-

Цефепим

Тикарциллин/клавулонат

Цефоперазон/сульбактам
+/-

Трансфузии гранулоцитов

Stenotrophomonas maltophilia

Источники колонизации

Водопровод

Белье

Контаминированные поверхности

Контаминированный инструментарий

Эпидемический риск в

отделении

персистирует годами

Заключение

- **Лечебный арсенал беднеет, несмотря на появление новых препаратов**
- **Эпидемиологический мониторинг – основа профилактики**
- **Эмпирическая терапия – основа инициального контроля**
- **Микробиологический мониторинг – основа модификаций терапии**

Бактериальные инфекции – растущая угроза



*В.
Кавенацкий*