

Опыт внедрения алгоритма эмпирической антибактериальной терапии при развитии фебрильной нейтропении в Центре детской гематологии/онкологии

Г.Г. Солопова, Г.А. Новичкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Развитие лихорадки у пациентов, находящихся в нейтропении, – это жизнеугрожающее состояние, требующее незамедлительного назначения антибиотиков широкого спектра действия. С другой стороны, серьезная проблема современной медицины – непрерывно растущая устойчивость микроорганизмов к антибиотикам. Основная причина этого феномена заключается в нерациональном, избыточном использовании антибактериальных препаратов в стационаре. В целях максимально эффективного лечения инфекционных осложнений, оптимизации и рационального применения антибиотиков для уменьшения их влияния на формирование резистентности микроорганизмов в Национальном научно-практическом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (далее – Центр) был разработан алгоритм терапии фебрильной нейтропении. Анализ ранних результатов показал уменьшение расхода антибиотиков всех классов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) через год от начала применения алгоритма. Через три года удалось снизить расход β -лактамов, фторхинолонов и линезолида во всех отделениях Центра. При анализе уровня устойчивости к антибиотикам было отмечено ее сокращение у таких патогенов, как *Kl. pneumoniae*, *Ps. Aeruginosae* и *Ent. Cloacae*. Для более полной оценки результатов применения представленного алгоритма необходим его дальнейший детальный анализ.

Ключевые слова: фебрильная нейтропения, дети, антибиотики, резистентность, инфекции.

Контактная информация:

Солопова Галина Геннадьевна, канд. мед. наук, заведующая отделением инфекционного контроля Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: 8 (495) 287-6570, доб. 1345
E-mail: galina.solopova@fccho-moscow.ru

Implementation of the algorithm of empirical antibacterial therapy for febrile neutropenia in the Center of pediatric hematology/oncology

G.G. Solopova, G.A. Novichkova

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation

Febrile neutropenia is a life-threatening condition that requires the immediate administration of broad-spectrum antibiotics. On the other hand, the most serious problem of medicine is the continuously growing resistance of microorganisms to antibiotics. It is known that the main reason for this phenomenon is the irrational and excessive use of antibacterial drugs in the hospital. To make treatment of infectious complications more effective, optimize use of antibiotics and reduce resistance of microorganisms in Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Center) the algorithm for empirical antibacterial therapy of febrile neutropenia was developed. Analysis of early results showed a reduction in the consumption of all classes antibiotics in the intensive care unit (ICU) a year after the start of the algorithm. After three years, it was possible to reduce the consumption of β -lactams, fluoroquinolones and linezolid throughout the Center. When analyzing the level of resistance to antibiotics, its decrease for such pathogens as *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosae* and *Ent. Cloacae* was revealed. To obtain other results of the algorithm, further detailed analysis is needed.

Key words: febrile neutropenia, children, antibiotics, resistance, infectious complications.

Correspondence:

Galina G. Solopova, MD, PhD, head of infection prevention & control department of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
Tel.: +7 (495) 287-6570, ext. 1345
E-mail: galina.solopova@fccho-moscow.ru

В последние десятилетия, несмотря на улучшение возможностей сопроводительной терапии, инфекционные осложнения по-прежнему остаются основной причиной заболеваемости и смертности у пациентов со злокачественными заболеваниями крови и солидных органов в период проведения химиотерапии (ХТ) и трансплантации гемопоэтических

стволовых клеток (ТГСК) [1]. Грамотное, рациональное назначение антимикробных препаратов – залог успеха терапии как инфекционных осложнений, так и основного заболевания, так как позволяет проводить химиотерапию в полных дозах и с сохранением тайминга [2, 3]. В последнее десятилетие глобальный характер приобретает проблема развития инфекций,

вызванных микроорганизмами, устойчивыми к действию антибиотиков, в том числе препаратов группы резерва [4]. В результате становятся жизнеугрожающими даже банальные инфекции в связи с крайне ограниченными возможностями их лечения. Международный и национальный опыт свидетельствует о том, что основным мероприятием по сдерживанию антибиотикорезистентности является контроль использования антибиотиков [2, 4–6]. Выполнение данной задачи возможно при внедрении стандартов эмпирической антибактериальной и противогрибковой терапии, оптимальных схем комбинированной и целенаправленной терапии с контролем их своевременной отмены [3, 4].

В крупных зарубежных клиниках, как правило, действуют устоявшиеся принципы и алгоритмы назначения антибактериальной терапии для иммунокомпрометированных пациентов, однако опубликованных рекомендаций по стандартам терапии пациентов в нейтропении, особенно детей, не так много [4, 7–9]. Основываясь на опыте зарубежных университетских клиник, международных клинических рекомендациях и собственных эпидемиологических данных, мы разработали алгоритм эмпирической антибактериальной терапии. В настоящей работе представлены первые результаты его применения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью оптимизации и наибольшей эффективности антибактериальной и противогрибковой терапии нами был создан алгоритм «*Эмпирическая антимикробная терапия при развитии фебрильной нейтропении*» (далее – алгоритм) для лечения инфекционных осложнений. Прежде всего в алгоритме даны стандартные определения таких состояний, как нейтропеническая лихорадка, виды инфекционных осложнений, в том числе сепсис и септический шок. Для обоснованного подбора эмпирической и целенаправленной антимикробной терапии в алгоритме рекомендовано учитывать данные скрининговых микробиологических исследований – колонизацию пациентов устойчивыми микроорганизмами.

В зависимости от основного заболевания пациенты были разделены на две группы риска по развитию инфекций – стандартную и высокую [10–12]. В алгоритме представлен необходимый объем лабораторных и инструментальных исследований, определены схемы стартовой антимикробной терапии, а также условия ее модификации, длительности и своевременной отмены.

Для оценки результатов внедрения алгоритма ежегодно проводилась ретроспективная оценка потребления антибиотиков и частоты антибиотикорезистентности основных грамотрицательных – Gr(–)

– микроорганизмов. Для оценки потребления антибиотиков за год мы применяли следующий расчет:

$$\frac{\text{Потребление}}{(100 \text{ к.д.})} = \frac{[\text{DDD} \times 100]}{(\text{общий к.д.})},$$

где DDD – средняя суточная доза препаратов по международному непатентованному наименованию; к.д. – койко/день. Расчет потребления проводили для следующих антибиотиков: фторхинолоны (ФХ), аминогликозиды (АГ), цефалоспорины (ЦФ) 3-го и 4-го поколений, пиперацillin/тазобактам, карбапенемы, колистиметат натрия, тигециклин, ванкомицин, линезолид. Антибиотикорезистентность определяли методом расчета индекса лекарственной устойчивости (ИЛУ) – комплексного показателя, объединяющего частоту потребления антимикробных препаратов в Центре и частоту резистентности отдельных патогенов к указанным антибиотикам.

Используемые стандартные определения

Нейтропения – определяется количеством гранулоцитов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ либо $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ с ожидаемым снижением в течение нескольких последующих дней.

Фебрилитет – однократный подъем температуры тела $\geq 38,3^\circ\text{C}$ или температура тела $\geq 37,8^\circ\text{C}$, сохраняющаяся в течение 1 часа и более [7, 13].

Гипотермия – снижение температуры тела $< 36^\circ\text{C}$. Данный показатель – важный признак инфекционного процесса, особенно у детей младшего возраста и пациентов, получающих глюкокортикостероиды [14].

Гипотензия – состояние, характеризующееся снижением систолического артериального давления ниже пятой перцентиля, либо потребность в назначении вазопрессоров для поддержания нормального уровня артериального давления.

Дыхательная недостаточность – состояние, характеризующееся частотой дыхания (ЧД) более двух стандартных отклонений, снижением парциального давления кислорода $< 60 \text{ мм рт. ст.}$, потребностью в дотации кислорода либо искусственной вентилиции легких.

Лихорадка неясной этиологии – состояние, характеризующееся фебрилитетом при отсутствии клинико-рентгенологических проявлений инфекции и микробиологических данных.

Бактериемия – идентификация микроорганизма из гемокультуры, взятой во время фебрильного эпизода, не являющегося присевным. К ложной бактериемии относится идентификация так называемых присевных микроорганизмов – комменсалов кожи рук: коагулазонегативных стафилококков, *Propionibacterium spp.*, *Micrococcus spp.* и др. – в случае их однократной идентификации [2, 8, 13, 15].

Сепсис – состояние, сопровождающееся синдромом системной воспалительной реакции, для ко-

торого характерно наличие очага инфекции и двух или более признаков: температура тела $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$, частота сердечных сокращений (ЧСС) > 90 уд./мин (> 2 стандартных отклонений от нормального возрастного диапазона), ЧД > 20 дыханий/мин (> 2 стандартных отклонений от нормального возрастного диапазона), уровень лейкоцитов в крови $> 12 \times 10^9/\text{мл}$ или $< 4 \times 10^9/\text{мл}$, либо незрелых форм $> 10\%$. Однако наличие очага инфекции и число лейкоцитов не являются диагностическими критериями сепсиса для пациентов, находящихся в нейтропении.

Тяжелый сепсис – состояние, проявляющееся гемодинамической нестабильностью и признаками органной недостаточности: гипоперфузией тканей, снижением темпов диуреза ($\leq 1\text{--}1,5$ мл/кг/ч), гипоксемией и/или нарушением сознания.

Септический шок – сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняемой с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов [16].

Доказанная инфекция – имеется идентификация микроорганизма из стерильных субстратов организма (кровь, ликвор, моча, биопсийный материал) при наличии симптомов воспалительной реакции либо изоляция патогена из нестерильных субстратов (кожа, слизистые, желудочно-кишечный тракт) при соответствующей локальной клинической картине инфекции.

Вероятная инфекция – нет идентификации микроорганизма из исследуемых сред, но имеются клинические и/или радиологические признаки инфекции с быстрым ответом на противомикробную терапию.

Группы риска

В зависимости от основного заболевания и, соответственно, ожидаемой длительности и степени аплазии кроветворения пациенты были разделены на две группы риска – высокого и стандартного – по развитию бактериальных инфекций и инвазивных микозов [7, 12]. К группе *высокого риска* отнесены пациенты с острыми миелобластными лейкозами в течение всего периода ХТ; пациенты с острыми лимфобластными лейкозами и лимфомами в периоде индукции ремиссии либо при терапии рецидива; пациенты с тяжелой и сверхтяжелой формами апластической анемии; пациенты, получающие ТГСК, а также пациенты с числом гранулоцитов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и длительностью нейтропении более 7 дней (рис. 1 А). В данную группу были также включены пациенты с тяжелыми формами иммунодефицитов. К группе *стандартного риска* были отнесены пациенты с солидными опухолями и острыми лейкозами, находящиеся на поддерживающих режимах ХТ, если ожидаемая продолжительность нейтропении была менее 7 дней (рис. 1 Б). Стратификация пациентов на группы риска проведена также с учетом риска развития инвазивных, в первую очередь плесневых, микозов [10–12].

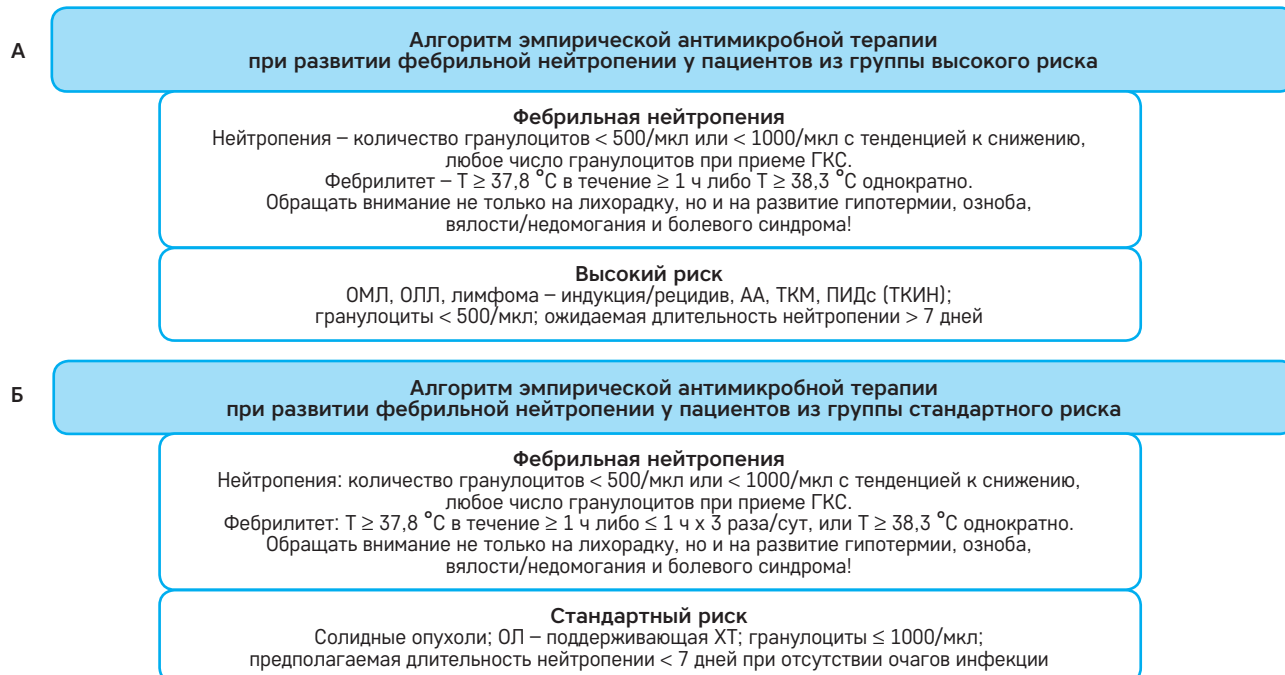
Стартовое обследование

Принципы осмотра пациентов. Учитывая важность любого клинического неблагополучия при фебрильной нейтропении, в алгоритме представлены рекомендации по тщательной оценке состояния пациентов, включая жалобы, клинические симптомы,

Рисунок 1

Алгоритм эмпирической антимикробной терапии при развитии фебрильной нейтропении:

А – для пациентов стандартной группы риска; Б – для пациентов группы высокого риска



уровень сознания и активности, а также наличие и выраженность болевого синдрома в соответствии с критериями шкалы боли Вонг–Бейкера [3, 12, 14].

Лабораторное обследование. Гемокультивирование – первое важное диагностическое исследование, которое необходимо выполнять до начала антибактериальной терапии. Для получения достоверных результатов должны быть выполнены следующие условия: правильный выбор флаконов, оптимальное количество крови и оптимальная кратность исследований. Забор крови следует производить из центрального венозного катетера (ЦВК), в случае его отсутствия – из периферической вены при фебрильном подъеме температуры, эпизоде гипотермии, ознобе и/или нестабильности гемодинамики. При наличии у пациента многоканального ЦВК и симптомах катетерной инфекции необходимо набирать образцы крови из каждого канала. Для детей младше 3 лет кровь в объеме 1–3 мл инкубируется в педиатрических флаконах для гемокультивирования (BD BACTEC™ Peds PLUS или *Bact/ALERT Pediatric*). Для детей старше 3 лет и взрослых объем забираемой крови составляет 8–10 мл, инкубация проводится в аэробных флаконах (BD BACTEC™ PLUS *Aerobic F/Bact/ALERT FA Aerobic*). При подозрении на грибковую инфекцию кровь в объеме 8–10 мл инкубируется в микотических флаконах (BD BACTEC™ *Mycosis Ic/F*), а при возможной анаэробной этиологии, в частности, у пациентов с инфекционными осложнениями после

оперативного вмешательства – в анаэробных флаконах (BD BACTEC™ PLUS *Anaerobic/Bact/ALERT FN Anaerobic*). Во избежание контаминации и последующей ложной интерпретации необходимо четко соблюдать технику асептики при заборе и инокуляции крови. Для повышения эффективности гемокультивирования показано проведение двух-/трехкратного забора крови в течение первых суток лихорадки [14, 15]. Если патоген был верифицирован, то дальнейший мониторинг рекомендовано проводить через сутки после назначения антибактериальной терапии и далее ежедневно до получения первой отрицательной гемокультуры. Если лихорадка при этом сохраняется, то диагностическое гемокультивирование рекомендовано продолжить.

Дальнейший объем дополнительных исследований зависит от клинических симптомов. Так, при наличии мукозита 2–3-й степени, язвенно-некротического стоматита или гингивита необходимо проводить микробиологическое исследование мазка из очага поражения, а также молекулярное исследование на вирус простого герпеса; при болях в животе и/или задержке стула более 3 дней – ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости; при наличии респираторной симптоматики в виде кашля, одышки, десатурации, болей в грудной клетке – компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, а при признаках синусита – КТ придаточных пазух носа (рис. 2).

Рисунок 2

Принципы осмотра и обследования пациентов

- Оценка клинических симптомов/жалоб, оценка ментального статуса, данных осмотра, данных предшествующих инфекционных осложнений и микробной колонизации.
- Посев крови (из ЦВК, при отсутствии – из периферии): в момент озноба/лихорадки набрать кровь:
 - а) 1–3 мл в педиатрическую бутылку для детей до 3 лет (либо при невозможности набрать большее количество крови);
 - б) по 8–10 мл в аэробную и анаэробную бутылки для детей старше 3 лет.

В течение первых суток лихорадки кровь забирать двукратно; обязательно в случае развития озноба или эпизода нестабильности гемодинамики. На бутылках для гемокультивирования необходимо указать: фамилию пациента, дату, время забора, какой просвет ЦВК (при наличии многоканального ЦВК).

NB! После проведения посева крови (и назначения антипиретиков) следует немедленно начинать антибактериальную терапию широкого спектра! Только после этого можно продолжить обследование в зависимости от клинической симптоматики:

- При стоматите/гингивите – посев из очага поражения; при язвенно-некротическом стоматите – дополнительно мазок на ПЦР к вирусам простого герпеса/варицелла-зостер.
- При признаках синусита – консультация ЛОРа, КТ придаточных пазух носа, посев отделяемого («кукушка», пункция ППН).
- При выраженных головных болях, многократной рвоте, светобоязни – консультация невролога, осмотр глазного дна (по результатам – решить вопрос о КТ/МРТ головного мозга, проведении LP).
- При наличии респираторной симптоматики (кашель, хрипы, одышка, десатурация, боли в грудной клетке) – посев мокроты, КТ грудной клетки (по результатам – решить вопрос о необходимости БАЛ, проведении ПЦР к респираторным вирусам).
- При появлении сыпи – консультация инфекционного контроля, хирургов (решить вопрос о проведении биопсии).
- При наличии энтероколита – посев кала/ректальный мазок; при выраженном диарейном синдроме – кал на клостридиальный токсин.
- При болях в животе/задержке стула > 3 дней – УЗИ органов брюшной полости, консультация хирурга.
- При дизурических явлениях – посев мочи.
- CRP

При необходимости в алгоритме предусмотрено выполнение малых инвазивных процедур: биопсии кожи, эндоскопического исследования с биопсией субстрата, люмбальной пункции и других, что позволяет быстро установить правильный диагноз с минимальным риском для пациента. Биопсию кожи можно проводить как классическим иссечением тканей (предпочтительнее при крупных элементах), так и методом «панч»-биопсии с применением специализированных стилетов. Для большей диагностической ценности рекомендовано проводить биопсию двух элементов при выполнении гистологического, микробиологического и молекулярно-биологического исследований. При появлении общемозговой или локальной неврологической симптоматики необходима дополнительная консультация невропатолога и решение вопроса о проведении люмбальной пункции.

Алгоритм антибактериальной терапии

При развитии фебрильной нейтропении после забора крови для гемокультивирования показано незамедлительное внутривенное назначение антибиотиков широкого спектра действия – при стабильном состоянии пациента максимально допустимый интервал не должен превышать 60 мин, а в случае нестабильной гемодинамики – 30 мин [14, 17]. Все остальное обследование в необходимом объеме должно быть проведено после назначения стартовой терапии.

Первая линия терапии. У пациентов обеих групп риска в случае стабильного клинического состояния (адекватный уровень сознания, нормальные показатели гемодинамики, отсутствие клиники локальной инфекции) в первой линии терапии рекомендованы ЦФ 4-го поколения (цефепим) либо пиперацillin/тазобактам; пациентам стандартной

группы риска возможно назначение ЦФ 3-го поколения (цефоперазон/сульбактам, цефтазидим, цефтриаксон). При непереносимости ЦФ/пенициллинов показано назначение фторхинолонов либо азтреонама в сочетании с ванкомицином или клиндамицином [3, 4, 7, 12–14, 17].

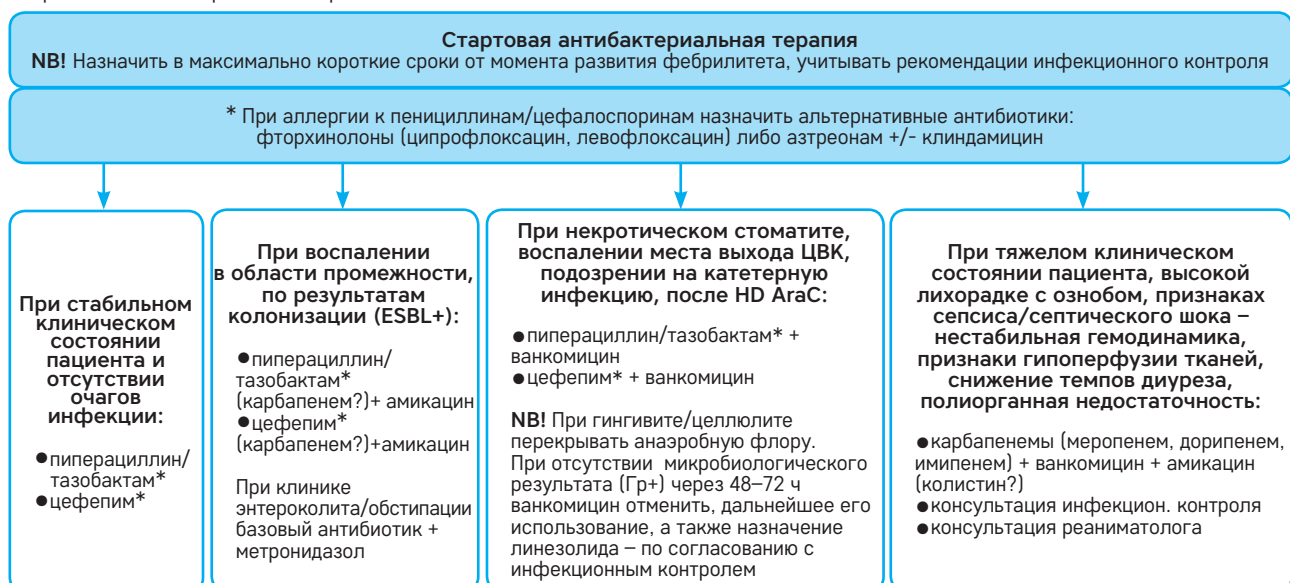
При заведомо известной колонизации пациентов устойчивыми Гр(-) микроорганизмами антибактериальная активность должна быть усилена за счет назначения вспомогательного препарата, предпочтительно аминогликозида [4, 12, 14]. Обязательным показанием к назначению аминогликозида является также наличие трещины в перианальной области. Однако при подозрении/развитии парапроктита или абсцесса перианальной области базовым антибиотиком в первой линии терапии должен быть карбапенем.

При подозрении на анаэробную инфекцию у пациентов с гингивитом, целлюлитом периоральной области, интраабдоминальной или параректальной инфекцией необходимо назначение антибиотиков, обладающих антианаэробной активностью (рис. 3). При развитии клиники мукозита 2–3-й степени, учитывая возможную герпетическую этиологию поражения, в алгоритме предусмотрено проведение молекулярно-биологического исследования на *Herpes simplex* и назначение стандартных доз ацикловира с последующей отменой при отсутствии подтверждения.

Назначение ванкомицина в дополнение к базовому препарату в первой линии терапии показано при развитии язвенно-некротического стоматита, поражении мягких тканей, подозрении на катетерную инфекцию (до получения микробиологического подтверждения), у пациентов после проведения ХТ с применением высоких доз цитозин/арабинозида, а также в случае предшествующей колонизации пациента метициллин-резистентным золотистым стафилококком

Рисунок 3

Стартовая антибактериальная терапия



(МРЗС) [12, 14]. Для оценки эффективности терапии ванкомицином необходим лекарственный мониторинг – определение базовой концентрации препарата в крови. Альтернативным ванкомицину может быть ряд других препаратов, обладающих хорошей анти-Гр(+) активностью: клиндамицин, линезолид, даптомицин, тигециклин. Важно подчеркнуть, что назначение линезолида в первой линии пациентам с заведомо известной колонизацией ванкомицин-резистентными энтерококками показано только при развитии гемодинамической нестабильности на фоне проводимой терапии ванкомицином.

Модификация терапии первой линии. Наиболее благоприятный сценарий после назначения терапии первой линии – стабилизация состояния пациента и разрешение фебрилитета. При отсутствии микробиологического подтверждения в течение 48–72 ч следует отменить вспомогательные препараты (аминогликозиды, гликопептиды и др.). Для отмены базового препарата должен быть соблюден ряд условий: стабильное состояние пациента, отсутствие очагов инфекции, афебрилитет в течение 5 суток при сохраняющемся агранулоцитозе либо афебрилитет в течение 2 суток при повышении количества гранулоцитов $\geq 0,2 \times 10^9/\text{л}$ в двух последовательных анализах крови [4, 14, 18].

При сохранении фебрилитета и стабильном клиническом состоянии пациента допустимо ожидание клинического ответа на стартовую антибактериальную терапию в течение 48–72 ч, поскольку лихорадка не единственный показатель тяжести инфекционного процесса [4, 9]. В случае появления дополнительных клинических симптомов необходимо продолжить диагностический поиск, в том числе нужен повторный забор крови для гемокультивирования, и назначить

терапию второй линии (рис. 4). Согласно международным данным, целесообразности в ежедневном заборе крови для гемокультивирования нет, поэтому в алгоритме рекомендован повторный забор крови через 48–72 ч от начала фебрилитета. Повторное гемокультивирование необходимо также перед сменой антибактериальной терапии, при развитии озноба, гипотермии или признаков гемодинамической нестабильности [14]. При развитии признаков сепсиса и септического шока следует назначить антибиотики наиболее широкого спектра действия – карбапенемы в сочетании с аминогликозидами и ванкомицином. У пациентов с клинической картиной сепсиса важна ранняя консультация реаниматолога и своевременный перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии. При наличии результатов микробиологического скрининга пациентам с сепсисом требуется назначение дополнительных антибактериальных препаратов с учетом данных чувствительности, наиболее эффективных в контексте конкретной клинической ситуации.

Терапия второй линии. После получения результатов микробиологического исследования необходимо модифицировать антибактериальную терапию [4, 7–9]. В случае идентификации патогена из крови продолжительность целенаправленной антибактериальной терапии в соответствии с чувствительностью микроорганизма к антибиотикам составляет 14 дней от даты получения первой отрицательной гемокультуры или 10 дней от даты удаления ЦВК. При терапии локальных инфекций продолжительность терапии составляет не менее 10 дней и зависит от клинической динамики.

В случае отсутствия микробиологического подтверждения и сохранения фебрилитета в течение

Рисунок 4

Модификация терапии первой линии



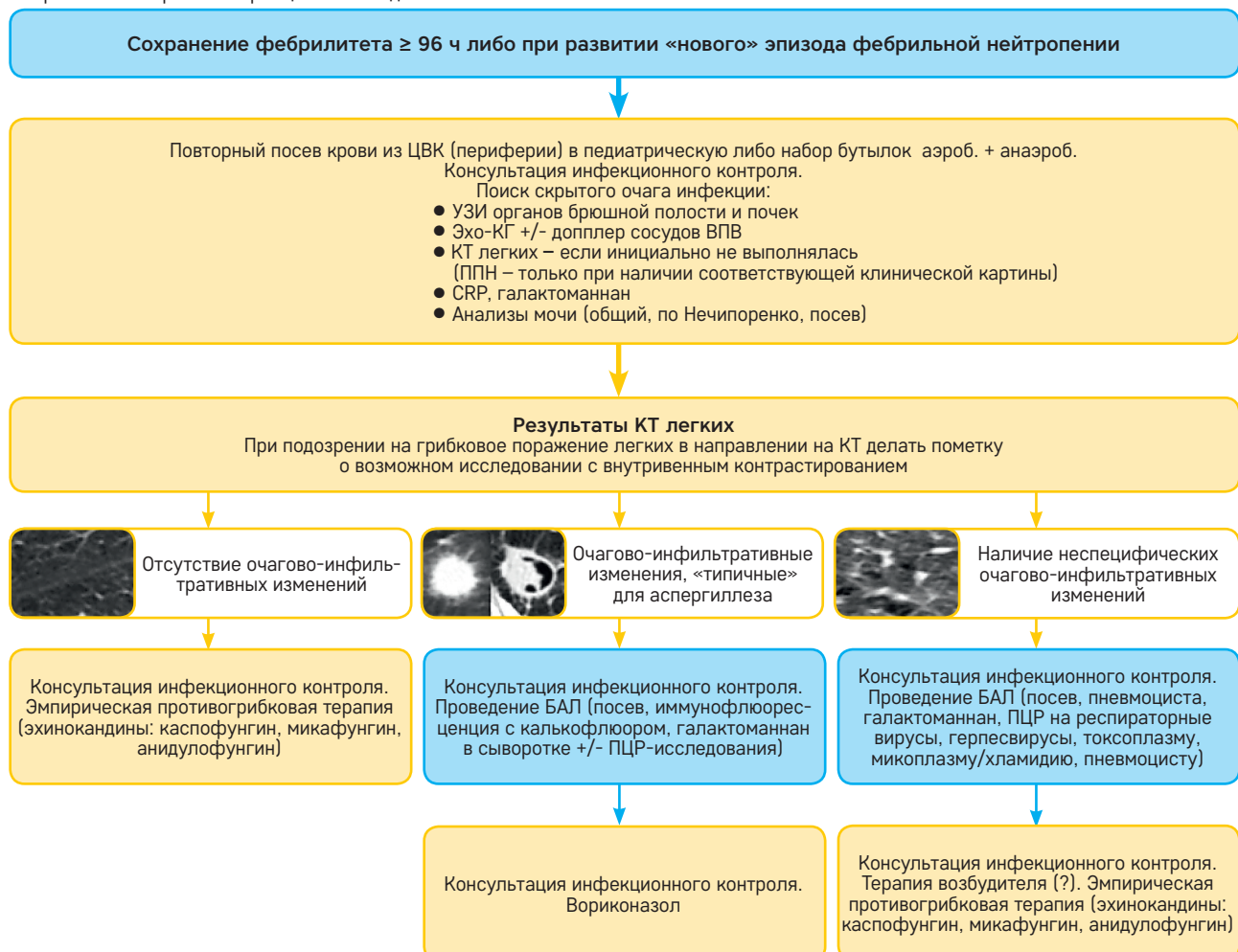
72 ч на фоне проводимой терапии антибиотиками широкого спектра действия, а также при развитии нового эпизода фебрильной нейтропении после достигнутой ранее стабилизации состояния необходимо перейти к терапии второй линии. Если пациент получал стандартный базовый антибактериальный препарат, то его необходимо заменить на карбапенем, поскольку известно, что в таких ситуациях наиболее доминирующей и патогенной является Гр(-) флора [10, 19, 20]. Если пациент получал комбинацию карбапенема с аминогликозидом и/или ванкомицином, то необходимо решить вопрос о начале эмпирической противогрибковой терапии и проводить дальнейший поиск очага инфекции [21]. В таких случаях в первую очередь необходимо проведение КТ органов грудной клетки даже при отсутствии какой-либо клинической симптоматики со стороны органов дыхательной системы; от результатов КТ зависит дальнейшая тактика терапии. В алгоритме представлены три варианта радиологических находок: 1) фокусы консолидации легочной ткани с признаками, типичными для инвазивного микоза (аспергиллеза); 2) интерстициальное поражение и/или неспецифические мультифокальные изменения; 3) отсутствие каких-либо изменений

легочной ткани. Однако изменения, выявленные у детей, часто неспецифичны; по совокупности клинико-радиологических данных можно лишь предположить генез поражения. Для более достоверного диагноза необходимо проведение бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ) с исследованием лаважной жидкости. Объем исследования должен быть максимальным и при необходимости включать: микроскопию с калькофлюором белым, окраску по Цилю–Нильсену и микробиологическое исследование на различных питательных средах для выявления как бактерий, так и грибов; молекулярно-биологическое исследование для выявления респираторных вирусов, цитомегаловируса, пневмоцисты, легионеллы, атипичных микроорганизмов; ИФА-диагностику для определение концентрации галакоманнана (ГМ). Наибольшую диагностическую ценность имеют результаты БАЛ, выполненного в кратчайшие сроки с момента выявления поражения легких [11, 22, 23].

Помимо КТ легких и БАЛ, в случае необходимости показано проведение дополнительных исследований: бактериологических и вирусологических исследований различных субстратов (слизистых, ликвора, мочи, стула и др.), УЗИ брюшной полости, Эхо-КГ,

Рисунок 5

Вторая линия терапии – принципы обследования



дуплексного исследования сосудов, консультации специалистов (инфекциониста, ЛОРа, окулиста, невропатолога, кардиолога и др.) (рис. 5).

Эмпирическая противогрибковая терапия.

При сохранении фебрилитета в течение 96–120 ч, несмотря на проводимую эмпирическую антибактериальную терапию первой и второй линий, и отсутствии очагов инфекции наш алгоритм предусматривает начало эмпирической противогрибковой терапии. Согласно международным рекомендациям различных экспертных групп, препаратами выбора являются эхинокандины или липосомальная форма амфотерицина В [21, 23, 24]. Это актуально для пациентов, которым либо не проводили противогрибковую профилактику, либо в качестве последней использовали флюконазол. Однако пациенты группы высокого риска зачастую получают профилактику препаратами, активными в отношении плесневых грибов [11]. В таких случаях необходимо учитывать, какой препарат был использован, в каких дозах и была ли достигнута его терапевтическая концентрация в крови. На сегодняшний день для профилактики плесневых микозов у детей старше 2 лет рекомендован препарат вориконазол, а у детей старше 13 лет – позаконазол. Эффективная терапевтическая концентрация

позаконазола в сыворотке крови – 0,7–2,0 мкг/мл, вориконазола – 1,0–4,0 мкг/мл [25, 26]. Если пациент получал пероральную форму данных препаратов и концентрация в крови оказалась терапевтической, то их необходимо отменить и назначить эмпирическую противогрибковую терапию эхинокандином или липосомальной формой амфотерицина В. В тех случаях, когда концентрация оказалась ниже терапевтической, пероральные формы препаратов нужно отменить и назначить вориконазол внутривенно с целью достижения эффективной концентрации [27]. Если, несмотря на достижение терапевтической концентрации вориконазола в крови, сохраняется стойкий фебрилитет, то необходимо перейти к стратегии эмпирической противогрибковой терапии. Продолжать эмпирическую терапию следует до выхода пациента из агранулоцитоза.

Упреждающая противогрибковая терапия.

Если у пациента на КТ выявлены изменения органов грудной клетки, наиболее характерные для инвазивного микоза (ИМ), показано проведение БАП и немедленное начало противогрибковой терапии препаратом, активным в отношении аспергиллеза, поскольку это самая частая форма ИМ. Дальнейшая модификация терапии рекомендована после тщательного анализа результатов всех проведенных

Рисунок 6

Расчет потребления антибиотиков в ОРИТ через год после внедрения протокола

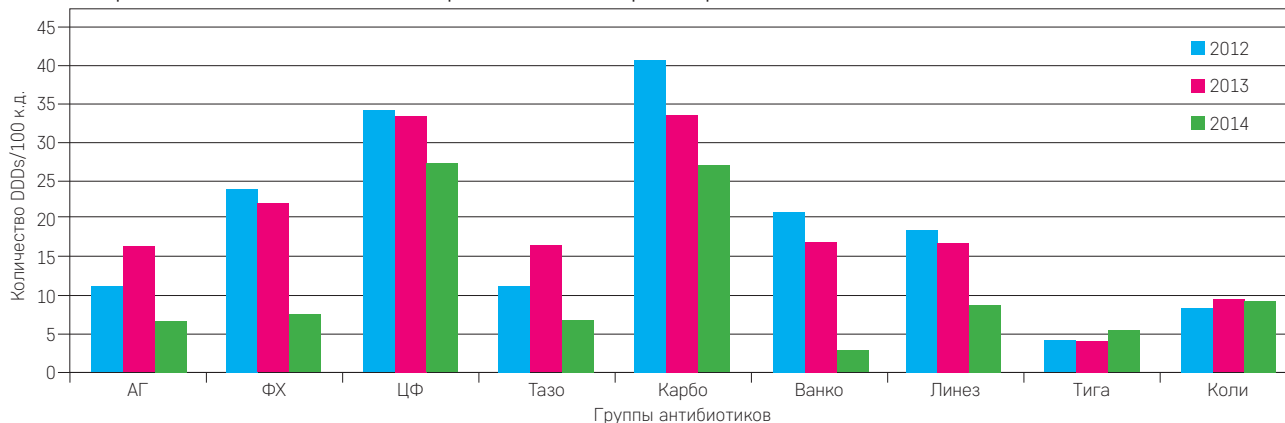
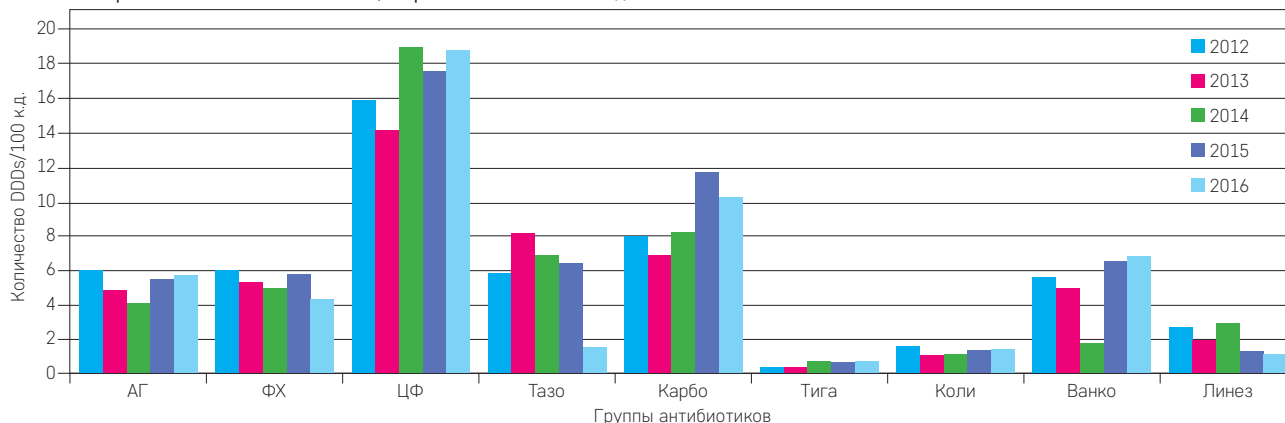


Рисунок 7

Расчет потребления антибиотиков в Центре с 2012 по 2016 год



диагностических исследований. Если у пациента выявлены клиничко-лабораторные признаки вероятного аспергиллеза, согласно критериям Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC), препаратом выбора является вориконазол [11, 23, 28, 29]. При отсутствии ГМ в БАЛ и подозрении на мукормикоз (обнаружение несептированного мицелия при микроскопии или микробиологическая идентификация) препаратом выбора должна быть липосомальная/липидная форма амфотерицина В, возможна его комбинация с позаконазолом. При развитии мукормикоза, помимо противогрибковой терапии, важную роль играет своевременное хирургическое удаление очага поражения [11, 30, 31].

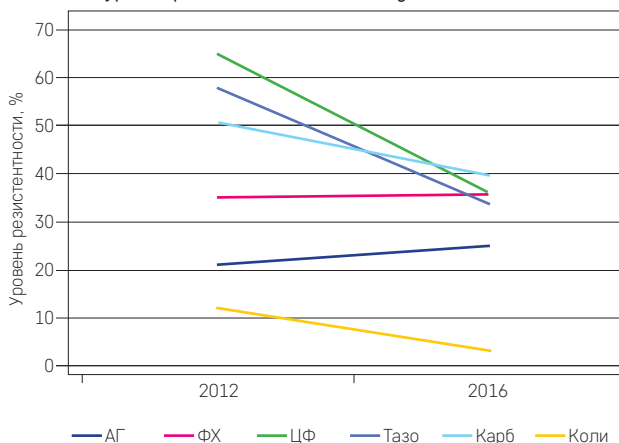
При выявлении на КТ легких неспецифических очагов или интерстициальных изменений выбор терапии напрямую зависит от результатов исследования жидкости БАЛ и в зависимости от полученных результатов может включать антимикробные, противовирусные либо противогрибковые препараты [22].

Если на фоне противогрибковой терапии вориконазолом или позаконазолом появились признаки прорывной грибковой инфекции, то необходима смена класса препарата, например на липосомальную/липидную форму амфотерицина В. При развитии прорывной грибковой инфекции мы настоятельно рекомендуем проведение инвазивной диагностики (эндоскопии, биопсии, оперативного вмешательства).

Целенаправленная противогрибковая терапия рекомендована при выполнении критериев доказанного микоза – микробиологической или морфологической идентификации мицелия грибов из стерильных жидкостей или тканей. Продолжительность упреждающей и целенаправленной терапии при развитии вероятного или доказанного микоза чаще составляет не менее 2–3 месяцев и при сохранении факторов риска переходит в обязательную вторичную профилактику [23, 32].

Рисунок 8

Динамика уровня резистентности *Ps. aeruginosae* к антибиотикам



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки результатов применения данного алгоритма мы проводили анализ ежегодной частоты потребления антибиотиков, противогрибковых препаратов и уровня устойчивости Гр(-) микроорганизмов в Центре. Ранние результаты использования алгоритма наилучшим образом продемонстрированы в ОРИТ: через 1 год удалось значимо сократить потребление антибиотиков всех классов (рис. 6) [33]. Таким образом, соблюдение рекомендаций алгоритма по назначению антибиотиков позволило провести значительную экономию финансовых ресурсов. Однако в разных отделениях Центра комплаентность к выполнению представленного алгоритма была различной, вероятно, в связи с этим достичь сокращения расхода антибиотиков, таких как фторхинолоны, β-лактамы и линезолид, удалось только к началу 2017 года. Увеличение расхода карбапенемов с 2015 года связано преимущественно с изменением техники подсчета и включением в эту группу, помимо меропенема и дорипенема, также имипенема и эртапенема (рис. 7).

Поскольку наиболее патогенна Гр(-) госпитальная флора, расчет уровня резистентности проводился для этой группы микроорганизмов. Анализ результатов микробиологического исследования всех пациентов Центра выявил пять основных патогенов: *Kl. pneumoniae*, *E. Coli*, *Ps. aeruginosae*, *Ac. Baumannii* и *Ent. cloacae*. Эта группа возбудителей лидировала в период с 2013 по 2017 год; менялось только их соотношение. Поскольку синегнойная палочка – наиболее значимый внутрибольничный патоген, мы провели детальный анализ ее устойчивости к разным группам антибиотиков и обнаружили, что с момента внедрения алгоритма удалось сократить уровень ее устойчивости ко всем β-лактамам: к ЦФ 3–4-го поколений – с 65 до 36%; к пиперациллину/

Рисунок 9

Динамика индекса лекарственной устойчивости основных Гр(-) патогенов к антибиотикам

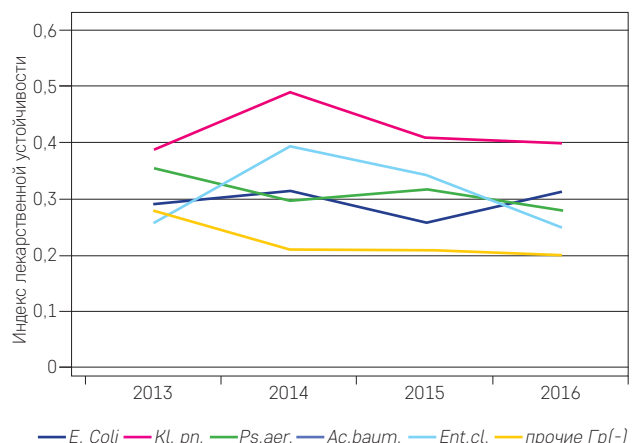
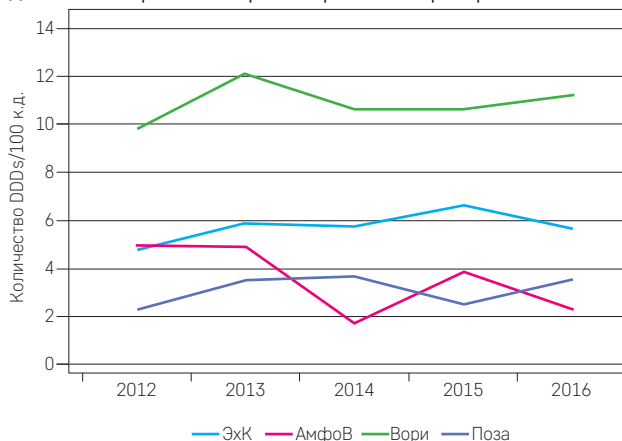


Рисунок 10

Динамика потребления противогрибковых препаратов



тазобактаму – с 58 до 34% и к карбапенемам – с 51 до 40% (рис. 8). Кроме того, была выявлена тенденция к снижению ИЛУ у *Kl. pneumoniae*, *Ps. Aeruginosae* и *Ent. Cloacae*; исключение составили *E. Coli* и *Ac. baumannii*, ИЛУ которых увеличился (рис. 9).

При анализе потребления основных противогрибковых препаратов выявлено значимое сокращение расхода липидной формы амфотерицина В на фоне увеличения расхода позаконазола и вориконазола и незначительного повышения расхода эхинокандинов (рис. 10). Полученные результаты свидетельствуют об упорядочении назначений противогрибковой терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Инфекционные осложнения, вызванные различными микроорганизмами, прежде всего устойчивыми к антибиотикам, – это основная причина заболеваемости и смертности у иммунокомпрометированных пациентов [1, 2]. С целью стандартизации диагностики и лечения инфекционных осложнений нами был разработан алгоритм эмпирической противогрибковой терапии. Характерной особенностью пациентов, получающих ХТ и иммуносупрессивную терапию, часто является отсутствие очагов инфекции, склонность к быстрой диссеминации и фульминантному течению, в связи с этим возрастает значимость тщательного осмотра и оценки всех симптомов, даже тех, которые на первый взгляд кажутся несущественными. Так, необходимо оценивать цвет кожных покровов, наличие отеков, ЧД, SpO₂, основные параметры гемодинамики (АД, ЧСС, наполнение пульса), темп диуреза. Особое внимание следует уделять таким локациям, как ротовая полость, десны/десневые карманы, место стояния центрального венозного катетера, ногтевые ложа, область промежности. При наличии рвоты и диарейного синдрома необходимо уточнять объем и вид патологических потерь. Важно также принимать во внимание проведенные накануне

инвазивные манипуляции, данные предшествующих инфекционных осложнений и микробиологических исследований [3, 12, 14].

В современной медицине все большее распространение получает подход доказательной медицины и проведение максимально обоснованного лечения, требующие применения наиболее информативных и точных методов диагностики [21, 23]. Необходимо помнить, что результаты диагностических исследований наиболее достоверны при их проведении в максимально короткие сроки с момента возникновения симптомов и начала противогрибковой терапии. Так, показано, что результаты рентгенологического исследования легких у пациентов в нейтропении недостоверны и «запаздывают» по сравнению с данными КТ [21, 34, 35]. Рентгенография обладает низкой диагностической возможностью, ее имеет смысл выполнять только для диагностики таких осложнений, как пневмо- или гидроторакс, гидроперикард, а также для контроля положения ЦВК, плевральных дренажей или интубационной трубки. В диагностике инфекционных осложнений все большую роль играют малые инвазивные манипуляции, пункции, биопсии, в том числе с применением эндоскопической техники. Так, при появлении элементов сыпи биопсия кожи – наименее травматичная для пациентов манипуляция, которая позволяет достоверно установить диагноз.

Залог успешного лечения тяжелых инфекций, в частности септического шока, – своевременно назначенная антибактериальная терапия препаратами максимально широкого спектра действия, ранняя оптимизация параметров гемодинамики и контроль источника инфекции, например, удаление ЦВК при развитии катетерной инфекции или своевременное оперативное вмешательство [13–16]. Существуют два подхода к эмпирическому назначению антибактериальных препаратов: эскалационный и деэскалационный [4]. Эскалационный подход предполагает назначение стандартной стартовой антибактериальной терапии, а в случае микробиологической идентификации или ухудшения состояния пациента – усиление терапии путем замены базового препарата на карбапенем. Деэскалационный подход: стартовое назначение препаратов группы резерва – карбапенемов с последующей их заменой на стандартные β-лактамы у пациентов со стабильным клиническим состоянием и отсутствием идентификации резистентного патогена. Однако часто происходит нарушение основного принципа деэскалации и, как следствие, очень длительная терапия карбапенемами с последующим формированием еще большего уровня устойчивости Gr(–) микроорганизмов к антибиотикам и утратой терапевтических возможностей. Поэтому в нашем алгоритме для пациентов, колонизированных устойчивыми Gr(–) микроорганизмами, предусмотрена



Кансидас®

каспофунгин

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. ОПЫТ. УВЕРЕННОСТЬ.

- КАНСИДАС – это стандарт эмпирической терапии инвазивных грибковых инфекций у пациентов с фебрильной нейтропенией^{1,2,3}
- КАНСИДАС – первый эхинокандин с широким спектром зарегистрированных показаний и наибольшим опытом применения у пациентов²
- КАНСИДАС – единственный эхинокандин с доказанной эффективностью при инвазивном аспергиллёзе у пациентов с неэффективностью или непереносимостью другой противогрибковой терапии^{2,4}

Ссылки:

1. Российские национальные рекомендации «Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии» / Ответственный редактор Н.Н. Клишко, 2-е издание – М.: Фармтек, 2015

2. Инструкция по медицинскому применению препарата КАНСИДАС®

3. ECIL-3 (3rd European Conference on Infections in Leukemia) Guidelines, Empirical Antifungal Therapy, <http://www.eortc.be/home/IDG/ECIL.html>, <http://www.ichs.org/ecilslides.htm>,

4. N.A. Kartsonis*, A. J. Saah, and etc., Salvage therapy with caspofungin for invasive aspergillosis: results from the caspofungin compassionate use study, Journal of Infection (2005) 50, 196-205

Ключевая информация по безопасности препарата Кансидас®

Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; детский возраст до 3 месяцев. Препарат содержит сахарозу, поэтому пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости фруктозы или сахарозо-изомальтазной недостаточностью не должны принимать данный препарат. **С осторожностью:** одновременное применение с циклоспорином; пациенты с печеночной недостаточностью средней степени (от 7 до 9 баллов по шкале Чайлд-Пью). Нет достаточных данных о применении препарата КАНСИДАС® у детей и взрослых при эндокардите, остеомиелите и менингите, вызванных патогенными штаммами грибов рода *Candida*, а также у детей в качестве терапии первой линии при инвазивном аспергиллёзе. **Особые указания:** при применении препарата КАНСИДАС® наблюдались случаи возникновения анафилаксии. При одновременном применении каспофунгина и циклоспорина необходим мониторинг печеночных ферментов. У здоровых добровольцев и пациентов взрослого и детского возраста, принимавших препарат КАНСИДАС®, наблюдались отклонения лабораторных показателей функции печени. **Побочное действие:** У пациентов всех популяций частым побочным эффектом в месте введения был флебит, а также наблюдались другие местные реакции, включая эритему, боль/болезненность, зуд и чувство жжения. Выявленные побочные реакции, связанные с применением препарата, обычно имели лёгкое течение и редко требовали отмены препарата. Наиболее частыми побочными реакциями, зафиксированными при применении каспофунгина у детей, были лихорадка (11.7%), сыпь (4.7%), и головная боль (2.9%).

Регистрационный номер П N014909/01-180816, отпускается по рецепту.

Перед назначением/применением любых препаратов, упоминающихся в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми производителями. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкциях по применению.



ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, 7, Бизнес-центр «Павловский»,
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94, www.msd.ru

INFC-1211336-0000, 02.2017

На правах рекламы

стандартная стартовая терапия β -лактамами в комбинации с аминогликозидами и последующая эскалация при ухудшении состояния пациента или микробиологическом подтверждении. Однако в случаях стойкого афебрилитета и отсутствия очагов инфекции своевременная деэскалация и отмена антибактериальной терапии критически важны для предупреждения развития резистентности. Одна из серьезных проблем в практической медицине – поздняя отмена антибиотиков у пациентов в нейтропении из-за опасения рецидива инфекции. По данным различных исследований, в случае возобновления фебрилитета после отмены терапии эффективен возврат к прежней схеме антибактериальной терапии [4, 14, 18].

Еще один важный фактор, влияющий на успех антимикробной терапии, – проведение фармакокинетических исследований. В частности, известно, что терапевтическая концентрация ванкомицина – 10 мкмоль/л, а при доказанной грамположительной инфекции – Гр(+) – концентрация этого препарата в крови должна составлять 15–20 мкмоль/л. Так, зачастую достижение необходимой концентрации ванкомицина возможно только при увеличении суточной дозы до 60 мг/кг и введении путем пролонгированной суточной инфузии, что подтверждают данные международных исследований [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ первых результатов применения разработанного нами алгоритма показал, что использование стандартизованного подхода в назначении эмпирической противомикробной терапии пациентам в нейтропении эффективен, приводит к оптимизации использования антибактериальных и противогрибковых препаратов и снижению резистентности микроорганизмов. Для более детальной оценки результатов применения представленного алгоритма необходим его дальнейший детальный анализ с целью изучения эффективности и, возможно, последующей модификации.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Г.А. Новичкова <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

1. Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J., Cosler L.E., Lyman G.H.. Mortality, morbidity and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106 (10): 2258–66.
2. Mikulska M., Viscoli C., Orasch C., Livermore D.M., Averbuch D., Cordonnier C., et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J infec* 2014; 68: 321–31.
3. Lyman G.H., Rolston K.V.I. How we treat febrile neutropenia in patients receiving cancer chemotherapy. *J oncol pract* 2010; 6 (3): 149–52.
4. Averbuch D., Orasch C., Cordonnier C., Livermore D.M., Mikulska M., Viscoli C., et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference of Infections in Leukemia. *Hematol* 2013; 98 (12): 1826–35.
5. Antimicrobial resistance global report on surveillance, 2014. WHO Report, www.who.int/drugresistance/documents/AMR_report_Web_slide_set.pdf.
6. Behnke M., Hansen S., Leistner R., Diaz L.A., Gropmann A., Sohr D., et al. Nosocomial infection and antibiotic use. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110 (38): 627–33.
7. Flowers C.R., Seidenfeld J., Bow E.J., Karten C., Gleason C., Hawley D.K., et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: american society of clinical oncology clinical practice guideline. *Am soc clin oncol* 2012, www.asco.org/guidelines/outpatient.
8. Lehrnbecher T., Phillips R., Alexander S., Alvaro F., Carlesse F., Fisher B., et al. Guidelines for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2012; 30 (35): 4427–38.
9. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A., Boeckh M.J., Ito J.I., Mullen C.A., et al. Clinical practice guideline for use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *CID* 2011; 52: 57–93.
10. Viscoli C., Varnier O., Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology and risk stratification. *CID* 2005; 4 (40): 240–2.
11. Tissot F., Agrawai S., Pagano L., Petrikos G., Groll A.H., et al. ECIL-6 Guidelines for the Treatment of Invasive Candidiasis, Aspergillosis and Mucormycosis in Leukemia and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Hematol* 2017; 102: 433–44.
12. Klastersky J., Awada A., Paesmans M., Aoun M. Febrile neutropenia: a critical review of the initial management. *CID* 2004; 39 (1): 32–7.
13. Hakim H., Flynn P.M., Knapp K.M., Srivastava D.K., Gaur A.H. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31 (9): 623–9.
14. Tam C.S., O'Reilly M., Andresen D., Lingaratnam S., Kelly A., Burbury K., et al.

- Use of empiric antimicrobial therapy in neutropenic fever. *Intern Med J* 2011; 41: 90–101.
15. Simon A., Furtwängler R., Graf N., Laws H.J., Voigt S., Piening B., et al. Surveillance of bloodstream infections in pediatric cancer centers – what have we learned and how do we move on? *GMS Hyg Infect Control* 2016; 11: 1–23.
 16. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39 (2): 165–228.
 17. Worth L.J., Lingaratnam S., Taylor A., Hayward H.M., Morrissey S., Cooney J., et al. Use of risk stratification to guide ambulatory management of neutropenic fever. *Int Med J* 2011; 41b: 82–9.
 18. Orasch C., Averbuch D., Mikulska M., Cordonnier C., Livermore D.M., Gyssens I.C., et al. Discontinuation of empirical antibiotic therapy in neutropenic leukaemia patients with fever of unknown origin is ethical. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: e25–e27.
 19. Trecarichi E.M., Tumbarello M., Spanu T., Caira M., Fianchi L., et al. Incidence and clinical impact of extended-spectrum- β -lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia Coli* in patients with hematological malignancies. *J Infect* 2009; 58 (4): 299–307.
 20. Bassetti M., Poulakou G., Timsit J.-F. Focus on antimicrobial use in the era of antimicrobial resistance in ICU. *Intensive Care Med* 2016; 42 (6): 955–8.
 21. Morrissey C., Gilroy N., Macese N., Walker P., Nanda-Rajah M., et al. Consensus guidelines for the use of empiric and diagnostic-driven antifungal treatment strategies in haematological malignancy, 2014. *Intern Med J* 2014; 44: 1298–314.
 22. Groll A.H., Werner C., Tebbe J., Solopova G., Becker K., et al. Pulmonale Infektionen in der pädiatrischen Hämatologie und Oncologie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2011; 159: 233–41.
 23. Ruhnke M., Schwartz S. Recent developments in the management of invasive fungal infections in patients with onco-hematological diseases. *Ther Adv Hematol* 2016; 7 (6): 345–59.
 24. Cordonnier C., Pautas C., Maury S., Vekhoff A., Farhat H., et al. Empirical versus antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1042–51.
 25. Dolton M.J., Ray J.E., Chen Sh.A., Ng K., Pont L.G., McLachlan A.J. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 59 (9): 4793–9.
 26. Dolton M.J., Ray J.E., Chen Sh.A., Ng K., Pont L.G., McLachlan A.J. Multicenter study of posaconazole therapeutic drug monitoring: exposure-response relationship and factors affecting concentration. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (11): 5503–10.
 27. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf.
 28. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., Stevens E.E., Edwards J.E., et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (12): 1813–21.
 29. Patterson T.F., Thompson G.R., Denning D.W., Fishman J.A., Hadley S., et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 63 (4): e1–e60.
 30. Cornely O., Rikan-Akdagli S., Dannaoui E., Groll A., Lagrou K., et al. ESCMID and EMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl. 3): 5–26.
 31. Солопова Г.Г., Рачков В.Е., Ускова Н.Г., Оганесян Р.С., Коновалов Д.М., Новичкова Г.А. Мукормикоз gastrointestinal локализации у пациента с острым миелобластным лейкозом. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*, 2014; 13 (4): 69–74.
 32. Cordonnier C., Rovira M., Maertens J., Olavarria E., Faucher C., et al. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infection in allogeneic stem cell transplant recipients: Results of the VOSIFI study. *Haematol* 2010; 95: 1762–8.
 33. Солопова Г.Г., Сацук А.В., Щемелинская Ю.Л., Пирумова В.П., Пименова О.В., Масчан А.А., Новичкова Г.А. Организация службы инфекционного контроля в клинике детской гематологии/онкологии. *Доктор.ру. Педиатрия Онкогематология*, 2015, 10 (111): 14–22.
 34. Heussel C., Kauczor H., Heussel G., Fischer B., Begrich M., et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17: 796–805.
 35. Новичкова Г.А., Горонкова О.В., Балашов Д.Н., Байдильдина Д.Д., Жарикова Л.И. и др. Диагностика, клиника и лечение инвазивного аспергиллеза у детей с приобретенной апластической анемией: анализ 20 собственных случаев. *Гематология и трансфузиология* 2005; 1.
 36. Alvarez R., Lopez Cortes L.E., Molina J., Cisneros J.M., Pachon J. Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60 (5): 2601–9.