



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Рекомендации ESMO по диагностике, лечению и профилактике фебрильной нейтропении

J. de Naurois¹, I. Novitzky-Basso², M. J. Gill³, F. Marti Marti¹, M. H. Cullen¹ & F. Roila⁴

¹Department of Medical Oncology;

²Department of Haematology;

³Department of Clinical Microbiology,

University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, UK;

⁴Department of Medical Oncology, S. Maria Hospital, Terni, Italy

Заболеваемость, осложнения, смертность и микробиологическая характеристика

- Фебрильная нейтропения характеризуется повышением температуры в ротовой полости выше 38,5°C при однократном измерении или выше 38,0°C при 2х последовательных измерениях в течение 2х часов при одновременном абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) в крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (<500 нейтрофилов в 1 мм^3) или ожидании снижения ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$.
- Несмотря на достигнутые значительные успехи в профилактике и лечении, фебрильная нейтропения (ФН) остается одним из наиболее грозных осложнений химиотерапии злокачественных опухолей, и является основной причиной заболеваемости, затраты ресурсов здравоохранения и приводит к переносу сроков химиотерапии и редукации доз химиопрепаратов, что сказывается на ее эффективности. Смертность при ФН стабильно уменьшается, но остается значимой. Уровень общей смертности — 5% среди больных при солидных опухолях (1% у больных низкого риска) и достигает 11% при некоторых онкогематологических заболеваниях. Наихудший прогноз у пациентов с доказанной бактериемией, с уровнем смертности, достигающей 18% при Грам-негативной и 5% при Грам-позитивной бактериемии. Смертность различается в соответствии с прогностическим индексом MASCC (детальное описание смотри ниже): так при количестве баллов по MASCC > 21 смертность наблюдается в 3% случаев, а при количестве баллов <15 — достигает 36%.
- У пожилых пациентов в процессе химиотерапии риск развития фебрильной нейтропении выше, с более высокими показателями частоты осложнений и смертности. Однако, данных хорошо-проведенных проспективных исследований в отношении пациентов пожилого возраста недостаточно, в связи с тем, что такие пациенты исключаются из рандомизированных клинических исследований, что ограничивает разработку специфических рекомендаций для этой группы больных.
- Частота выявления микроорганизмов путем стандартного бактериологического анализа крови различается в зависимости от того, принимал ли пациент профилактически антибактериальные препараты и имеется ли у него центральный венозный катетер (ЦВК). В одном исследовании, проведенном на пациентах с солидными опухолями, лишь у небольшого числа больных был установлен ЦВК (<10%) и возбудитель был выявлен у 7,2% пациентов, принимавших профилактически антибактериальные препараты, и у 14,6% пациентов, которым не проводилась профилактика ФН. Другие исследования включали больных с гематологической онкопатологией, у большинства которых был установлен ЦВК, при этом частота выявления возбудителя находилась на уровне 17%-31%. Разные лечебные центры различаются по основным возбудителям. Вследствие чего, данные рекомендации предназначены для использования совместно с локальными антибактериальными стандартами.

- За последние несколько десятилетий отмечен сдвиг наблюдаемых ФН, вызванных Грам-отрицательными бактериями к ФН, ассоциированным с Грам-положительными микроорганизмами. Среди результатов положительных данных по культурам крови при ФН, обычно в 70% случаях сообщается о Грам-положительных бактериях. Отмечено увеличение случаев выявления грам-отрицательных бактерий, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра, ванкомицин резистентных энтерококков (VRE) и метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA). Также увеличилась частота флуконазол-резистентных кандидозных инфекций (например, *Candida krusei* и *Candida glabrata*).

Обучение больных и локальные стандарты

- Успех лечения ФН напрямую зависит от раннего распознавания потенциальной инфекции и реагировании на нее. Жизненно необходимым является обучение амбулаторных больных мониторингованию симптомов, включая измерение температуры тела, и четко прописанные инструкции по тому, когда и как контактировать с соответствующей службой в каждом случае. Увеличить эффективность мер помогают утвержденные клиникой локальные стандарты, которые могут гарантировать, что пациенту окажут быструю помощь при любом подозрении на ФН. Некоторые пациенты могут поступать с ФН через отделения неотложной медицинской помощи, и в такой ситуации, на местах должны быть четкие инструкции для оказания соответствующей помощи таким больным.

Первичный осмотр и исследования

- Следует собрать детальный анамнез, включая характер проводимой химиотерапии, проводилась ли профилактика антибактериальными препаратами, назначались ли кортикостероиды, недавно проведенные оперативные вмешательства и наличие аллергических реакций. Важно просмотреть записи о последних положительных результатах микробиологического анализа, в частности о предшествующем выявлении антибиотико-резистентных микроорганизмов или бактериемий, это надлежащим образом поможет подобрать терапию.
- Необходимо провести первичную оценку (таблица №1) сердечно-сосудистой и дыхательной систем, при необходимости с энергичными реанимационными мероприятиями, в дальнейшем необходимо провести тщательное обследование на выявления возможных очагов инфекции. Это важно по той причине, что для ряда инфекций (например, внебольничная пневмония) эмпирически подобранная антибактериальная терапия для ФН может в недостаточной степени перекрывать спектр возбудителей. Признаки и симптомы инфекции у больных с нейтропенией могут быть минимальны, по причине приема кортикостероидов. Необходимо проявлять бдительность у тех пациентов с высоким риском ФН, которые чувствуют себя плохо, имеется гипотензия, с низкой или субфебрильной температурой, так как у них может развиваться Грам-негативная септицемия, требующая быстрого назначения лечения.
- Немедленный подсчет формулы крови для установления уровня нейтрофилов параллельно с другими исследованиями, представленными в таблице 1, имеют критическое значение для определения необходимости начала ранней терапии.
- Необходимо произвести двукратный посев крови из периферической вены и любого имеющегося венозного катетера. До начала принятой в клинике эмпирической антибактериальной терапии широкого спектра, при клинических показаниях необходимо произвести посев мокроты, мочи, мазков с кожи и кала.

Оценка риска

- Подавляющее большинство случаев ФН быстро отвечают на эмпирическую терапию, представленную на схеме 1, без развития значимых осложнений. Был разработан ряд инструментов для определения случаев с высоким риском развития осложнений. Наиболее широко используемый метод — индекс Международной Ассоциации Поддерживающей Терапии при Раке (MASCC) — данный индекс позволяет клиницисту быстро оценить риск до того, как станет известно число нейтрофилов и без данных об основном заболевании, к тому же его эффективность была подтверждена в проспективных исследованиях. Критерии и их весовые коэффициенты представлены в таблице №2. Низкий риск — число баллов до 21. Уровень серьезных осложнений при этом не превышает 6%, а смертность 1%. Однако некоторые врачи с большой неохотой используют менее сильные антибактериальные подходы даже в тех случаях, когда риск смерти небольшой. Если очаг инфекции очевиден, необходимо пооборать соответствующую антибактериальную терапию.

Пациенты с низким риском

Лечение пероральными препаратами

- Авторы недавно опубликованного обзора пришли к выводу, что амбулаторная антибактериальная пероральная терапия может быть безопасно быть применена вместо стандартного внутривенного антибактериального лечения у некоторых больных с ФН низкого риска, а именно у тех, кто гемодинамически стабилен, не имеет острого лейкоза или признаков органной недостаточности, у кого нет пневмонии, длительно стоящего центрального венозного катетера или тяжелой инфекции мягких тканей [1,А].

Таблица №1. Первичный осмотр и исследования

1. Наличие длительно стоящего центрального венозного катетера
2. Симптомы и признаки наличия инфекции Дыхательной системы Желудочно-кишечного тракта Кожных покровов Брюшной полости/мочеполовой системы Ротоглотки Центральной нервной системы
3. Данные о предшествующих положительных результатах микробиологического анализа, полученные из ранних клинических записей.
4. Рутинные лабораторные и инструментальные исследования Немедленный общий и биохимический анализы крови, для оценки состояния кроветворения, функции почек и печени Коагулограмма С-реактивный белок Посев крови (минимум 2 раза), включая посев крови из центрального венозного катетера Анализ мочи и посев мочи Микроскопическое исследование мокроты и ее посев Микроскопическое исследование кала и его посев (при диарее) Исследование очагов инфекции на коже (аспират/ биопсия/ мазок) Рентгенологическое исследование органов грудной клетки
5. Дальнейшие исследования (при длительной и глубокой нейтропении, после аллотрансплантации) КТ органов грудной клетки с высоким разрешением (если лихорадка сохраняется, несмотря на адекватную антибактериальную терапию более 72 часов) Бронхоальвеолярный лаваж.

Таблица №2. Система баллов MASCC

Признак	Балл
Тяжесть заболевания: симптомы отсутствуют или минимальны	5
Тяжесть заболевания: симптомы умеренной степени выраженности	3
Тяжесть заболевания: симптомы тяжелой степени	0
Гипотензия отсутствует (систолическое давление более 90 мм рт ст.)	5
Нет обструктивных заболеваний легких	4
Солидная опухоль/лимфома при отсутствии предшествующей микотической инфекции	4
Нет признаков дегидратации	3
Статус пациента — амбулаторный (при наличии лихорадки)	3
Возраст менее 60 лет	2

Количество баллов более 21 — низкий риск осложнений

Баллы, указанные в строках «тяжесть заболевания» не суммируются. Поэтому максимально возможное число баллов — 26.

- Данные критерии не являются стопроцентными, т.к. варьируют в разных исследованиях. Монотерапия фторхинолонами оказалась не ниже по эффективности комбинации (фторхинолон и амоксицилин плюс клавулоновая кислота), но в дальнейшем было отмечено, что фторхинолоны наиболее эффективны при грамположительных эпизодах ФН. Таблетированные формы хинолонов не следует назначать больным, которые ранее принимали хинолоны с профилактической целью. В обзоре отмечена безопасность ранней замены на пероральные комбинации после 48 часов внутривенной терапии у больных без лихорадки.

Амбулаторная терапия и практика ранней выписки больных

- Возможность индивидуального ведения больных в случаях ФН низкого риска с использованием пероральных антибактериальных средств, становится все более привлекательной, в связи с удобством для пациента, экономией и снижением заболеваемости нозокомиальными инфекциями, но не подкрепляется данными с высоким уровнем доказательности. Более того, в одном крупном исследовании подтвердили эффективность такой терапии, но 20% больным в дальнейшем потребовалась повторная госпитализация. Тем не менее, существуют данные в поддержку практики ранней выписки больных в случаях низкого риска, при условии, что больные клинически стабильны, имеют улучшенные симптомы и при снижении температуры тела в течение минимум 24 часов с момента госпитализации.

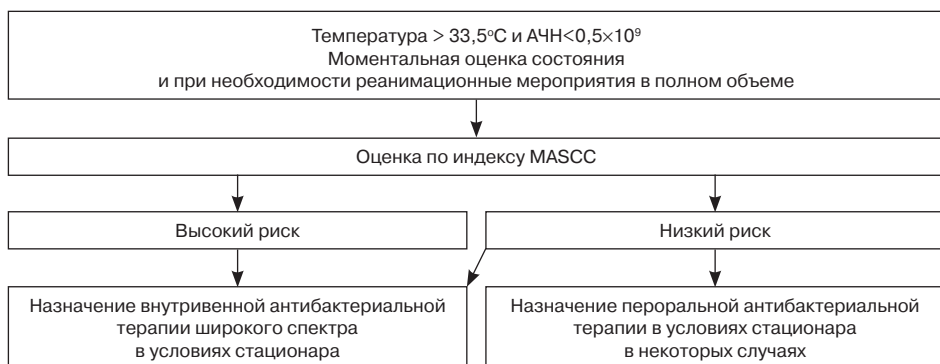


Схема 1. Первичная оценка фебрильной нейтропении

Пациенты с высоким риском

- Пациентов с ФН высокого риска по критериям MASCC или имеющих критерии высокого риска при осмотре доктором приемного отделения, следует госпитализировать и начать в/в антибактериальную терапию широкого спектра.

Выбор внутривенной антибактериальной терапии

- Бактериальная флора и резистентные клоны, эпидемиологически характерные для данного стационара, являются наиболее определяющим при эмпирическом выборе антибактериальной терапии, позднее может потребоваться действие на MRSA или резистентные Грам-отрицательные бактерии. Однако мета-анализ, сравнивающий монотерапию (например, цефалоспоринов против синегнойной палочки, как цефтазидим или карбопенем) с комбинацией, показал их эквивалентную эффективность [1,А]. Но данное утверждение может не относиться к пациентам с высоким риском прологированной нейтропении, когда бактерицидное действие и синергизм комбинации бета-лактамов антибиотиков и аминогликозидов является предпочтительным.

Определение показаний для альтернативной терапии

- Обособлено от стандартной терапии антибактериальными агентами широкого спектра стоят большое число ситуаций в клинической практике, когда требуется применение специфических режимов лечения. В течение лечения могут возникнуть различные условия и рекомендации клиники по антибактериальной терапии должны учитывать эти обстоятельства.

Центральный внутривенный катетер

- Если имеется подозрение на катетер-ассоциированную инфекцию, необходимо произвести посев крови, как из катетера, так и из периферической вены для измерения различия времени получения положительных результатов роста (ДТТР), это различие во времени между получением положительного результата роста культуры крови из катетера и культуры крови из периферической вены. Разница более 2х часов — индикатор с высокой чувствительностью и специфичностью, указывающий на катетер-ассоциированную бактериемию [1,А].
- При всех случаях катетер-ассоциированной инфекции (КАИ) в рамках фебрильной нейтропении требуется определиться с выбором и путем введения в/в антибиотиков, и необходимостью удаления катетера. Если при подозрении на КАИ, состояние пациента стабильное, то катетер не следует удалять без микробиологического доказательства наличия инфекции. Рекомендовано назначение гликопептидов, такого как ванкомицин через катетер, тогда пере-

крывается Грам-положительная флора [III,A]. Тейкоплагин является удобной альтернативой, так как может назначаться один раз в день в качестве блока венозной линии. Успех в лечении КАИ без удаления катетера зависит от выделенного в культуре крови патогена.

- При КАИ, вызванной коагулазо-негативным *Staphylococcus* (CNS), попытка сохранения катетера может быть только при условии стабильного состояния пациента [III, B]. В проспективном когортном исследовании антибактериальной терапии бактериемии, вызванной CNS, у новорожденных с ЦВК, обнаружено, что у 46% больных удалось сохранить катетер. В недавно опубликованном ретроспективном исследовании у взрослых сообщается, о 93% уровне удачного лечения КАИ, вызванной CNS, с реинфекцией в течение последующих 4 месяцев на уровне 8%. Сохранение катетера не повлияло на разрешение бактериемии, вызванной CNS, но явилось значимым фактором риска рецидива инфекции у тех больных, кому катетер сохранили.
- Удаление катетера показано при наличии воспаления в месте стояния катетера (тунелит) или порта [III, B], персистирующей бактериемии, несмотря на адекватную терапию, атипичной микобактериальной инфекции и кандидемии. В отношении КАИ, вызванной *S. aureus*, данные, представленные в литературе, противоречивы. В недавно опубликованном обзоре немецких исследователей рекомендуется непременно удалять венозный доступ. Тогда как по результатам когортного исследования, проведенного в Корее, сообщается, что при лечении антистафилококковыми антибиотиками сохранить венозный доступ удалось только у 50% пациентов. Необходимо балансировать между желанием сохранить венозный доступ и риском гематогенного распространения инфекта. Рекомендуется удалять венозный доступ при любой возможности, в то же время признается, что при внимательном ведении, возможно, сохранить катетер на короткий период времени. При подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию следует добавить к терапии ванкомицин, а вводить его, при возможности, через данный венозный доступ. Удаление венозного доступа показано при наличии персистирующей лихорадки и бактериемии, несмотря на адекватную антибактериальную терапию.

Пневмония

- Если пневмония была диагностирована или на основании клинических данных или на основании рентгенологического исследования, необходимо назначать антибактериальные препараты, которые перекрывают бы спектр атипичных микроорганизмов, таких как *Legionella* и *Mycoplasma*, например используя макролиды и β -лактамы антибиотики [V,D]. У пациентов с выраженной одышкой и/или десатурацией при минимальной нагрузке, проходящей на кислороде, необходимо исключить инфекцию, вызванную *Pneumocystis jirovecii*. Предрасполагающими факторами в данном случае являются предшествующий прием глюкокортикоидов, применение иммуно супрессантов после трансплантации и экспозиция к аналогам пурина.
- Высокие дозы ко-тримоксазола — терапия выбора при подозрении на инфекцию, вызванную *Pneumocystis* [I,A]

Целлюлит

- Добавление ванкомицина увеличивает спектр покрытия, включая патогенную флору кожи [V,D].

Интраабдоминальный или тазовый сепсис

- Если присутствуют клинические или микробиологические доказательства интраабдоминального или тазового сепсиса, следует начинать терапию метронидазолом [V,D].

Диарея

- Необходима оценка на *Clostridium difficile*, а при подозрении на клостридиальную инфекцию — назначить метронидазол.

Кандидоз

- К пациентам с высоким риском развития диссеминированного кандидоза относятся больные с длительной нейтропенией и поэтому большинство из них пациенты с гематологической онкопатологией, которые подверглись миелоаблативной терапии. Кандидемия может быть диагностирована при посеве крови; однако, положительные результаты посева будут доступны только через несколько дней. Поэтому у пациентов с персистирующей лихорадкой на фоне адекватной терапии антибиотиками широкого спектра более 3-7 дней, лечение кандидоза начинают эмпирически. Перед назначением противокандидозного лечения следует выполнить компьютерную томография (КТ) органов грудной клетки, печени, селезенки.
- Выбор первой линии эмпирической терапии зависит от того, что мы знаем о пациенте. Липосомальный амфотерицин В или противогрибковый эхинокандин, такой как каспофунгин, являются препаратами первой линии, если пациенту уже проводилась терапия азолами или если у пациента имеется инфекция *nonalbicans Candida* [I, A]. Флуконазол может назначаться в первой линии у больных с низким риском инвазивного аспергиллеза, если по эпидемиологическим данным локальной лаборатории частота выявления азол-резистентных форм *Candida* низка, и если пациент ранее не получал противогрибковые азолы с целью профилактики. С момента начала, противогрибковую терапию следует продолжать до разрешения нейтропении, или в течение 14 дней у больных с доказанной микотической инфекцией.

Инфильтраты в легких

- Пациенты с острым миелобластным лейкозом в процессе ремиссии индукционной химиотерапии, и которые подвергаются аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовыми клетками с предшествующей химиотерапией в режиме кондиционирования, находятся в группе риска инвазивного аспергиллеза, в связи с развитием длительной и глубокой нейтропении. Частая оценка первичного ответа на антибактериальную терапию является основой и в отсутствие дальнейшего улучшения требуется проведение дополнительных обследований. При подозрении на инвазивный аспергиллез необходимо в тот же день выполнить КТ легких с высоким разрешением, выявить типичные признаки, таких как узлы с ореолами или изменения по типу матового стекла. Если обнаруживаются другие инфильтраты, при возможности показано выполнение бронхоальвеолярного лаважа. Советуем проконсультироваться с инфекционистом или клиническим микробиологом, и подобрать соответствующую терапию против грибов или *Pneumocystis*. Выбор противогрибкового агента будет зависеть от центра, индивидуальных особенностей пациента и использование предшествующей профилактической терапии. Терапия при предполагаемом аспергиллезе (в случаях с типичными инфильтратами по КТ) должна состоять либо из ваниконазола либо из липосомального амфотерицина В [I, A]. При обнаружении грибов, пневмоцист и т.д. в материале, следует начинать соответствующую терапию. Эти препараты можно комбинировать с эхинокандином в случае отсутствия ответа на терапию [IV, B].

Везикулярные очаги/подозрение на вирусную инфекцию

- После взятия подходящих образцов для исследования, показано назначение ацикловира. Ганцикловир следует назначать только при высокой степени подозрения на инвазивную цитомегаловирусную инфекцию.

Подозрение на менингит или энцефалит

- В этих редких случаях показано выполнение люмбальной пункции. При бактериальном менингите следует назначать цефтазидим плюс ампициллин (для прикрытия от *Listeria monocytogenes*) или меропенем [II, A]. При вирусном энцефалите — высокие дозы ацикловира.

Ежедневное наблюдение и оценка ответа на лечение

- Частота клинической оценки ответа на лечение определяется тяжестью состояния, и может потребоваться ее проведение каждые 2-3 часа в случаях, требующих реанимационных мероприятий.
- До того, как нормализуется температура тела, и уровень нейтрофилов станет более $0,5 \times 10^9/\text{л}$, требуется ежедневная оценка температурной кривой, состояния костного мозга и функции почек (Схема 2). Повторное обследование показано у пациентов с персистирующей пирексией.
- Если температура тела в норме, а АЧН $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 48 часов.
- ФН низкого риска, этиологический фактор неизвестен: рассмотреть замену на пероральные препараты [II, A].
- ФН высокого риска, этиологический фактор неизвестен: при применении комбинации препаратов, можно отменить аминогликозиды [V, D].
- Этиологический фактор известен: продолжить соответствующую специфическую терапию [II, A].
- Если лихорадка сохраняется более 48 часов
- Если состояние клинически стабильно: продолжить первичную антибактериальную терапию.
- Если состояние пациента клинически нестабильное: следует изменить антибактериальную терапию, или расширить ее антимикробный спектр, при появлении эффекта на терапию продолжить выбранную антибактериальную схему. В некоторых гематологических отделениях добавляют к используемому режиму гликопептид, тогда как в других центрах используемый режим заменяют на карбопенем и гликопептид. Так как эта группа больных имеет высокий риск развития осложнений, следует немедленно проконсультироваться с инфекционистом или клиническим микробиологом. Наличие редких инфекций следует предполагать, в случаях повышения СРБ, исходя из данных обследования грудной клетки, верхних отделов брюшной полости, с целью исключения возможной микотической или дрожжевой инфекции, или абсцессов. При сохранении лихорадки в течение 4-6 дней необходимо начать антимикотическую терапию [I, A].

Длительность лечения

- Если число нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, пациент не имеет симптомов, нормальная температура тела в течение 48 часов, посев крови не дал результатов, можно прекратить антибактериальную терапию [II, A].
- Если число нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, у пациента нет осложнений и в течение 5-7 дней отсутствует лихорадка, можно прекратить антибактериальную терапию. Исключением являются случаи, когда сохраняется высокий риск развития осложнений, например, при остром лейкозе и при необходимости последующей высокодозной химиотерапии, в этом случае антибиотики продолжают до 10 дня терапии, или пока нейтрофилы не станут $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ [II, A].
- У больных с сохраняющейся лихорадкой, при числе нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, необходимо проконсультироваться с инфекционистом или клиническим микробиологом и назначить антимикотическую терапию [II, A].

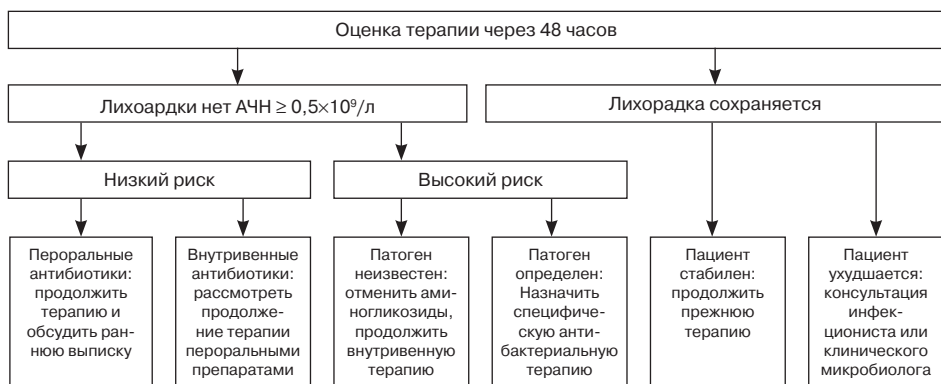


Схема №2. Оценка эффективности терапии и последующее ведение пациента

ЛИТЕРАТУРА

1. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein E B et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-3051
2. Innes H, Lim S L, Hall A et al. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Support Care Cancer* 2008;16:485-491.
3. Hämaäläinen S, Kuittinen T, Matinlauri I et al. Neutropenic fever and severe sepsis in adult acute myeloid leukemia patients receiving intensive chemotherapy: causes and consequences. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 495–501.
4. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32 (Suppl): S30–S33.
5. Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Care Oncol* 2003; 1 (Suppl 2): 18–24.
6. Cullen M, Steven N, Billingham L et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumours and lymphomas. *N Engl J Med* 2005; 353: 988–998.
7. Skovbjerg S, Welinder-Olsson C, Kondori N et al. Optimization of the detection of microbes in blood from immunocompromised patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 683–686.
8. Seifert H, Cornely O, Seggewiss K et al. Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to nontunnelled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 118–123.
9. Kibbler CC, Prentice HG. Pathogen shift in febrile neutropenia. *Curr Opin Infect Dis* 1999; 12: 351–354.
10. Vidal L, Paul M, Ben Dor I et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (issue 4): CD003992.
11. Vidal L, Paul M, Ben Dor I et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 29–37.
12. Kamana M, Escalante C, Mullen CA et al. Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients. *Cancer* 2005; 104: 422–426.
13. Innes H, Marshall E. Outpatient therapy for febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 294–298.
14. Elting LS, Lu C, Escalante CP et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 606–611.
15. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 231–242.
16. Wolf H-H, Leithäuser M, Maschmeyer G et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2008; 87: 863–876.
17. Karlowitz MG, Furigay PJ, Croitoru DP et al. Central venous catheter removal versus in situ treatment in neonates with coagulase-negative Staphylococcal bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 22–27.
18. Raad I, Kassir R, Dany G et al. Management of the catheter in documented catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia: remove or retain? *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1187–1194.

19. Kim S-H, Kang C-I, Kim H-B et al. Outcomes of hickman catheter salvage in febrile neutropenic cancer patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 897–904.
20. Kovacs J, Masour H. Evolving health effects of *Pneumocystis*: one hundred years of progress of diagnosis and treatment. *JAMA* 2009; 301: 2578–2585.
21. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391–1402.
22. Rüping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Patients at high risk of invasive fungal infections. When and how to treat. *Drugs* 2008; 68: 1941–1962.
23. Ziglam HM, Gelly KJ, Olver WJ. A survey of the antibiotic treatment of febrile neutropenia in haematology units in the United Kingdom. *Clin Lab Haematol* 2006; 27: 374–378.
24. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408–415.
25. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBi-Load Trial). *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1289–1297.
26. Dockrell DH. Salvage therapy for invasive aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(Suppl): 41–44.
27. Glenny AM, Fernandez Mauleffinch LM et al. Interventions for the prevention and treatment of herpes simplex virus in patients being treated for cancer. *Cochrane Database Systematic Review* 2009; (issue 1): CD006706.
28. Torrez-Madriz G, Boucher HW. Immunocompromised hosts: perspectives in the treatment and prophylaxis of cytomegalovirus disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 702–711.
29. Schmutzhard E, Williams KJ, Vukmirovits G et al. A randomised comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. Meropenem Meningitis Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl): 85–97.
30. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 305–311.
31. Innes HE, Smith DB et al. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer* 2003; 89: 43–49.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: октябрь 2008 г.

Обновленная версия: январь 2010 г.

Перевод с английского: к.м.н. М. Ю. Феянин