

ГУН НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова
Росздрава,
Санкт-Петербург

ФЕБРИЛЬНАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ. ИНФЕКЦИОННО-ТОКСИЧЕСКИЙ ШОК

Р.В. Орлова, В.А. Чубенко

Оказывая положительный терапевтический эффект цитостатическая терапия воздействует не только на опухолевые, но и на нормальные клетки и тем самым приводит к токсическим побочным действиям. Проведение химиотерапии всегда сопряжено с развитием целого ряда осложнений, среди которых наиболее клинически значима миелосупрессия (нейтропения, тромбоцитопения, анемия).

Лекарственная терапия злокачественных опухолей – быстроразвивающаяся область клинической онкологии. Сегодня с уверенностью можно констатировать, что излечение ряда новообразований (лимфогранулематоз, неходжкинская лимфома, не – и семинозные опухоли яичка, саркома Юинга, остеогенная саркома и др.) стало возможным только после обязательного включения в комплекс лечебных мероприятий химиотерапии. Кроме того, внедрение в практику новых цитостатиков и режимов привело к значительному улучшению результатов паллиативного противоопухолевого лечения больных с диссеминированными солидными опухолями (рак молочной железы, рак яичников, колоректальный рак и др.) в виде увеличения частоты лечебных эффектов (полный и частичный регресс опухоли), увеличения времени до прогрессирования и улучшения качества жизни. Наряду с этим, оказывая положительный терапевтический эффект, цитостатическая терапия воздействует не только на опухолевые, но и на нормальные клетки и тем самым приводит к токсическим побочным действиям. Проведение химиотерапии всегда сопряжено с развитием целого ряда осложнений, среди которых наиболее клинически значима миелосупрессия (нейтропения, тромбоцитопения, анемия).

Нейтропения – одно из основных и опасных проявлений миелотоксичности, принципиальная роль которой сводится к развитию тяжелой инфекции. Степень нейтропении оценивают в соответствии со шкалой токсичности, которая приведена в табл. 1.

Таблица 1
Степень токсического действия на лейкоциты и нейтрофилы (ВОЗ)

	Степень				
	0	I	II	III	IV
Лейкоциты ($\cdot 10^9/\text{л}$)	4	3 – 3,9	2 – 2,9	1 – 1,9	< 1
Нейтрофилы ($\cdot 10^9/\text{л}$)	2	1,5 – 1,9	1 – 1,4	0,5 – 0,9	<0,5

Гематологическая токсичность зависит от

- **механизма действия цитостатика:** одними из наиболее токсичных для нейтрофилов являются алкилирующие агенты (циклофосфамид, ифосфамид, препараты нитрозомочевина, карбоплатин, таксаны) и препараты, блокирующие синтез нуклеиновых кислот (антрациклиновые антибиотики) (табл. 2);

- **дозы цитостатика:** частота нейтропении прямо пропорциональна дозе цитостатика. Так, например, у больных, получавших 25, 50 и 60 мг/кв.м доксорубицина, частота нейтропении 3–4 степени составляет 22,33 и 48% соответственно;

- **комбинации:** схема из двух цитостатиков, например, таксотера и карбоплатина более гематологически токсична, чем использование этих препаратов в монорежиме (частота нейтропений 3–4 степени 55% против 21 и 18% соответственно).

В связи с повреждением гуморального и клеточного иммунитета у онкологических больных снижение нейтрофилов почти всегда сопряжено с риском инфекции. Источниками инфекции у пациентов со злокачественными опухолями наиболее часто являются **ятрогенные факторы и факторы окружающей среды** [1]. Кроме **химиотерапии**, которая активно воздействует

на защитные силы организма и нарушает функцию реснитчатого эпителия дыхательных путей, сократительную способность желудочно-кишечного тракта, а также целостность слизистых, которые в норме защищают от проникновения микрофлоры в подлежащие ткани, немаловажное значение имеет широкое использование **антибиотиков**, способствующих селекции различных резистентных микроорганизмов, **кортикостероидов, неспецифических противовоспалительных препаратов**. Наряду с этим, ежедневные манипуляции (венопункции), наличие постоянных внутрисосудистых катетеров также дают возможность проникать и активизироваться микроорганизмам в крови и тканях. Немаловажное значение в инфицировании больного с нейтропенией имеют: **нозокомиальная** (госпитальная) инфекция, **окружающая среда** (пыль и воздух, загрязненные спорами различных микроорганизмов, посетители, сотрудники), **вода, пища**.

Таблица 2
Токсическое действие цитостатиков
(в стандартных дозах) на нейтрофилы

Степень	Препараты
Слабо выраженное	Блеомицин Винкристин Метотрексат 5-фторурацил Кселода Оксалиплатин Иринотекан
Умеренно выраженное	Этопозид Тенипозид Винбластин Винорельбин Цисплатин Карбоплатин
Сильно выраженное	Дакарбазин Бусульфан Доксорубин Эпирубин Митоксантрон Циклофосамид Ифосфамид Паклитаксел Доцетаксел Нитрозомочевина

Основным и самым ранним проявлением активности инфекции у больных с нейтропенией является лихорадка. Сочетание лихорадки со снижением количества нейтрофилов носит термин **фебрильной нейтропении (ФН)**. Согласно критериям Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA), этим термином обозначают не менее чем двукратное за сутки повышение температуры тела $>38,0^{\circ}\text{C}$ или однократное повышение температуры $>38,3^{\circ}\text{C}$ при содержании нейтрофилов $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ [7]. Около 80% фебрильных эпизодов на фоне нейтропении связаны с развитием инфекции, которая протекает с отсутствием классических симптомов (боль, гиперемия, отек, жар), и основным критерием активности микроорганизмов является высокая температура тела [4]. Однако необходимо помнить, что в 20% случаев существуют и неинфекционные причины лихорадки у онкологических

больных, которые могут быть связаны с опухолью, введением цитостатиков (блеомицетин), колониестимулирующих факторов, антибиотиков, гемотрансфузиями, аллергической реакцией. Если последние исключены, причиной лихорадки у больного с нейтропенией должна считаться инфекция.

Возникновение симптомокомплекса ФН является прямым основанием для проведения ряда диагностических процедур и немедленного **(в течение 1 часа!)** назначения противомикробной терапии. Диагностические процедуры должны быть проведены до назначения лечения, т.е. практически сразу после выявления ФН. Диагностическая панель включает в себя следующие мероприятия:

- осмотр с выявлением скрытых очагов инфекции (кожа, места пункций, катетеризации, перианальная область, ногти, видимые слизистые);
- посев крови, мочи, отделяемого из полости рта, места катетеризации, мазков со слизистых полости рта, зева, влагалища;
- рентгенография органов грудной клетки;
- ультразвуковое исследование брюшной полости;
- клинический анализ крови, мочи;
- биохимический анализ крови (белок, билирубин, мочевины, креатинин, активность трансаминаз, ЩФ, ЛДГ, С-реактивный белок, электролиты).

До последнего времени лихорадка, возникающая у больного с нейтропенией, являлась основанием для обязательной госпитализации и проведения лечения в стационаре. Однако в результате проведения клинических исследований у больных с солидными опухолями была создана и внедрена в клиническую практику система оценки прогностического индекса (MASCC) риска осложнений у больных с ФН (табл. 3). При сумме баллов ≥ 21 риск амбулаторной терапии у таких больных минимален с прогностической точностью 90%, специфичностью 68% и чувствительностью 71% [8].

Таблица 3
Оценка прогностического индекса риска
осложнений у больных с ФН (шкала MASCC)

Показатель	Баллы
Выраженность основного заболевания	
нет признаков	5
умеренные признаки	3
Отсутствие гипотонии	5
Отсутствие хронической обструкции легких	4
Отсутствие инвазивного микоза в анамнезе	4
Негематологическая (солидная) опухоль	4
Отсутствие признаков дегидратации	3
Амбулаторный больной	3
Возраст < 60 лет	2

Кроме прогностического индекса по шкале MASCC немаловажное значение для оценки развития осложнений при ФН придают общему состоянию больного, наличию прогрессирования основного заболевания, уровню температурного пика и т.д. [2]. В табл. 4 представлены значения факторов, которые определяют высокий риск осложнений у больных ФН.

Таблица 4
Факторы, определяющие высокий риск развития осложнений у больных ФН

Общие характеристики
Статус по ECOG > 2 Прогрессирование опухоли < 7 дней после последнего введения цитостатиков Ожидаемая длительность нейтропении > 7 дней
Клиническая симптоматика
Повышение температуры более 39°C Склонность к гипотонии Клинические проявления инфекции Признаки желудочно-кишечной токсичности (мукозит, диарея) Декомпенсация сопутствующей патологии Лабораторные показатели Нейтрофилы < $0,1 \cdot 10^9/\text{л}$ Тромбоциты < $50 \cdot 10^9/\text{л}$ Гемоглобин < 70 г/л Увеличение биохимических показателей функции почек и печени более, чем в 2 раза от наивысшего уровня нормы Прогностический индекс < 21 балла по шкале MASCC

Как уже было отмечено, у большинства больных с нейтропенией лихорадка является признаком инфекции. Однако лишь у 1/3 пациентов удастся микробиологически верифицировать возбудителя, в лучшем случае не раньше чем через 5–7 дней с момента фиксации фебрилитета [3]. Известно, что наиболее частыми возбудителями инфекции у этой категории пациентов являются **бактерии, грибы и вирусы**. Касательно характера **бактериальных** микроорганизмов, отмечено, что в течение последних лет произошло увеличение (с 30 до 60–70%) доли аэробных грамположительных (грам+) кокков (*S. aureus*, *S. epidermidis*, стрептококки, энтерококки). В первую очередь это связано с использованием внутривенных катетеров, нарушением целостности слизистых оболочек, связанным с использованием цитостатиков (мукозиты), проведением антибиотикопрофилактики. По данным Национального онкологического института США [7] грам+аэробы являются возбудителями 55% всех первичных бактеремий. На долю грамотрицательных (грам-) возбудителей приходится от 30 до 40%, из них наиболее часто встречающиеся *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*. Микроорганизмы, которые могут быть причиной инфекции у больных с ФН, представлены в табл. 5 [3].

Несмотря на значительное разнообразие бактерий, можно выделить ряд общих черт и закономерностей в их строении. Все бактерии представлены внутренней и внешней структурами [3]. Основные компоненты внутренней среды – ядро, содержащее ДНК, удвоение которой происходит с помощью ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, рибосомы (РНК), цитоплазма и цитоплазматическая мембрана, устроены практически одинаково. Внешняя же среда представлена клеточной стенкой, которая ответственна за поддержание формы и проницаемости различных агентов во внутреннюю среду микроорганизма. Её основным компонентом является пептидогликан, наличие которого характерно для всех видов бактерий. Однако строение именно этой структуры определяет различие между грам+ и грам- бактериями (для последних характерен сложный 3-ступенчатый полисахаридный слой). Кроме того, синтез пептидогликана происходит с помощью транс- и карбоксипептидаз, ферментов, которые являются мишенью действия многих антибиотиков. Для ограничения доступа к этой мишени бактериальная клетка синтезирует различного вида биологически активные субстанции – бета-лактамазы. Учитывая этот факт, основой для алгоритма выбора антибактериальной терапии больным с ФН является принципиальное разделение антибиотиков на две большие группы: бета-лактамы и не бета-лактамы (табл. 6).

Бета-лактамы антибиотиков являются основой современного антибактериального лечения [3]. Из них препаратами первого ряда стартовой эмпирической терапии больных ФН являются цефалоспорины. В 90-е годы использовались цефалоспорины 1 (цефазолин), 2 (цефуроксим) и 3 (цефтазидим (Фортум)) поколений как правило в комбинации с аминогликозидами [11]. Это было связано с тем, что антибиотики этого класса не обладали реальной активностью в отношении энтерококков и их бактерицидное действие проявляется только в комбинации с аминогликозидами (гентамицин, амикацин). С внедрением в клиническую практику активных антибиотиков с широким спектром действия, таких как цефалоспорины 4 поколения (цефепим (Максипим)), карбопенемов (имипенем (Тиенем), меропенем (Меронем)), комбинационных антибиотиков (пиперациллин/тазобактам (Тазоцин)), открылись новые возможности монотерапии.

Таблица 5
Возбудители бактериальных инфекций у больных с нейтропенией

ГРАМ (-) 30–40%	ГРАМ (+) 60–70%	АНАЭРОБНЫЕ <5%
<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Citrobacter</i> spp. <i>Moraxella</i> spp. <i>Legionella</i> spp. <i>Neisseria</i> spp.	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>S. epidermidis</i> и пр. <i>Streptococcus</i> spp. <i>Enterococcus faecalis/faecium</i> <i>Corinebacterium</i> spp.	<i>Bacteroides</i> spp. <i>Clostridium</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp. <i>Pectococcus</i> spp. <i>Veillonella</i> spp.