

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 семиномные 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 нитрозомочевины, 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 Циклофосфамид 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  $\geq 21$  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 · 10 <sup>9</sup> /л Тромбоциты < 50 · 10 <sup>9</sup> /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 антибиотики 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 (цефуросим) 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 (Тиенам), 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 spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Citrobacter spp.</i> <i>Moraxella spp.</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Neisseria spp.</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>S. epidermidis</i> и пр. <i>Streptococcus spp.</i> <i>Enterococcus faecalis/faecium</i> <i>Corinebacterium spp.</i>	<i>Bacteroides spp.</i> <i>Clostridium spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i> <i>Pectococcus spp.</i> <i>Veillonella spp.</i>

Таблица 6

## Классификация антибактериальных препаратов

Бета-лактамы	Не бета-лактамы
<b>Пенициллины</b> • Природные (бициллины 1, 2, 3, 5) • Полусинтетические (оксацилин, ампициллин, амоксициллин, пиперациллин)	<b>Аминогликозиды</b> • 1 поколение (стрептомицин) • 2 поколение (гентамицин) • 3 поколение (амикацин, нетимицин)
<b>Цефалоспорины:</b> • 1 поколение (цефазолин) • 2 поколение (цефуросим, цефметазол) • 3 поколение (цефтазидим, цефеперзон) • 4 поколение (цефепим)	<b>Фторхинолоны</b> • 1 поколение (ципрофлоксацин, офлоксацин) • 2 поколение (левофлоксацин, пефлоксацин)
<b>Ингибиторзащищенные бета-лактамы</b> тазобактам, сульбактам	<b>Гликопептиды</b> ванкомицин, тейкопланин
<b>Карбапенемы:</b> имипенем меронем	<b>Тетрациклины</b> тетрациклин, доксициклин и др.
<b>Монобактамы:</b> азтреонам	<b>Макролиды</b> эритромицин, олеандомицин и др.
<b>Комбинированные препараты:</b> пиперациллин/тазобактам амоксициллин/клавуланат ампициллин/сульбактам	<b>Другие (рифамицины, полимиксины, линкозамыны, сульфаниламиды, нитрофураны и др.).</b>

В сравнительных клинических исследованиях было показано, что применение этих антибиотиков в монотерапии не менее эффективно, чем их использование в комбинации с аминогликозидами [6, 9].

Однако в случае высокой частоты выделения в стационаре грам-возбудителей, резистентных к различным бета-лактамам антибиотикам, или риске грам-бактериемии, выбор остается в пользу комбинации бета-лактамов с аминогликозидами. Риск бактериемии повышен у пациентов с нейтропенией  $<0,1 \times 10^9/\text{л}$  длительностью более 10 дней. Дополнительными признаками бактериемии могут быть лихорадка, превышающая  $39^\circ\text{C}$ , гипотония, нарушения функции внутренних органов. В отделениях, где с высокой частотой выделяются резистентные к метициллину стафилококки, резистентные к пенициллину стрептококки и при высоком риске грам+катетерной инфекции исходно рекомендуют добавление к первой схеме антибактериальной терапии гликопептидов (ванкомицин или тейкопланин) [5]. Эти комбинации применяются также при колонизации штаммами *S.aureus*, резистентными к метициллину, а также пневмококками, резистентными к пенициллину и цефалоспорином. Дополнительным основанием для включения гликопептидов в первую схему терапии является выявление роста грам+возбудителей из гемокультуры до определения их чувствительности.

Кроме того, в 10–15% случаев причиной инфекции у больных с ФН могут быть грибы. Чаще **грибковая инфекция** является следствием неэффективности начальной схемы антибактериального лечения [10]. Кроме того, бактериальные и грибковые инфекции могут успешно сосуществовать, при этом одна может маскировать другую. Клиническими признаками микоза являются стабильно высокая лихорадка на фоне введения антибиотиков. В дополнение, при рентгенодиагностике могут выявляться инфильтраты в легких. Наиболее частыми возбудителями грибковой лихорадки являются все виды *Candida spp.* или

*Aspergillus*. С учетом трудностей диагностики микозов считается принятым назначать противогрибковые средства пациентам, лихорадящим в течение 5 дней на фоне антибактериальной эрадикации. Прогноз грибковой септицемии остается неблагоприятным (летальность 30–40%) и в большой степени зависит от адекватного лечения. В табл. 7 представлена классификация противогрибковых препаратов, которые используются у больных с ФН.

Таблица 7

## Классификация препаратов с противомикозным действием

Полиены:	амфотерицин В, липидные амфотерицины В
Азолы:	флуконазол, итраконазол, вориконазол
Эхинокандины:	каспофунгин
Аналоги нуклеозидов:	5-флуцитозин

Следует отметить, что нередко противогрибковая терапия у больных с ФН назначается с профилактической целью и в этой ситуации чаще всего используется флуконазол. В случае подозрения на системный микоз препаратом выбора является амфотерицин В, за счёт его широкого спектра активности, который включает грибы рода кандиды и аспергиллы, и низкой резистентности [10]. Использование амфотерицина В сопровождается рядом побочных эффектов: во время введения – лихорадка, озноб и миалгии, отсроченно – нефротоксичность. Поэтому, до начала терапии амфотерицином В должны быть предприняты все усилия, чтобы определить, есть ли у больного системная грибковая инфекция (биопсия подозрительных очагов, КТ-грудной клетки, придаточных пазух носа, КТ-брюшной полости). Меньшим отрица-

тельным влиянием на почки обладают липидные формы амфотерицина В, в частности – амбизом. Перспективной группой противогрибковых препаратов широкого спектра активности являются также эхинокандины (каспофунгин), обладающие сходной с амбизомом эффективностью и более благоприятным спектром токсичности [14].

У больных с ФН нередко обостряется герпетическая вирусная инфекция: простой герпес (HSV) типов I и II, цитомегаловирус (ЦМВ), герпес Zoster. Больные с ФН и обострениями герпетической инфекции должны получать ацикловир. Для лечения ЦМВ-инфекции применяется ганциловир и фоскарнет. Обычно показаний для эмпирического использования противовирусных препаратов у больных ФН в отсутствие признаков вирусной инфекции нет. Однако, если на коже или слизистых имеются очаги герпеса, даже если они не являются причиной лихорадки, показано лечение ганцикловиром. Системные инфекции и заболевания, связанные с ЦМВ, являются нечастой причиной лихорадки у цитопенических больных, за исключением больных, подвергшихся трансплантации костного мозга.

Учитывая, что микробиологическая верификация инфекции у больных с ФН на первом этапе чаще всего отсутствует, противомикробная терапия носит **эмпирический характер**. Сегодня для практического применения, по результатам оценки на основе методов доказательной медицины предложен алгоритм противомикробной

эмпирической терапии, использование которого сопровождается истинным клинически значимым улучшением результатов лечения этих пациентов. Эффективность начальной и последующих схем определяется каждые 48–72 часа. Перед назначением эмпирической противомикробной терапии необходимо:

- Провести все диагностические мероприятия;
- Определить степень риска инфекции (табл. 3, 4)
- Оценить необходимость включения в первый ряд терапии ванкомицина.

Включение ванкомицина в первоначальную эмпирическую терапию целесообразно у больных в следующих клинических ситуациях:

- клинически подозреваемая катетер-ассоциированная инфекция;
- наличие данных о колонизации пенициллин- и цефалоспорино-резистентных пневмококков или метициллин-резистентных;
- гипотензия или другие признаки сердечно-сосудистых нарушений [1].

Схематически алгоритм антимикробной терапии больных с ФН представлен в табл. 8. В случае низкого риска осложнений ( $\geq 21$  баллов по шкале MASCC) рекомендуется амбулаторное пероральное назначение бета-лактаминового антибиотика амоксициклава и фторхинолонового антибиотика ципрофлоксацина. Эта комбинация оказалась равно эффективной со стандартной внутривенной терапией

Таблица 8  
Алгоритм противомикробной терапии у больных ФН

Низкий риск (амбулаторно/стационар)		Высокий риск (стационар)	
Комбинированная, per os	Монотерапия, в/м	Комбинация/ Монотерапия ± ванкомицин	
Бета-лактамы (Амоксициллин/ Клавуланат) + Фторхинолоны (Ципрофлоксацин)	Бета-лактамы (Цефепим или Цефтазидим)	Бета-лактамы (цефтазидим или цефепим) + Аминогликозид (амикин, гентамицин) <b>или</b> Карбопенымы + Аминогликозид	Карбопенымы <b>или</b> Цефалоспорины 4 поколения
<b>Оценка эффекта через 48–72 часа</b>			
Нормализация температуры, улучшение состояния,		Сохранение лихорадки	
Патоген не выделен	Патоген выделен	Состояние стабильное	Признаки прогрессирования инфекции ч/з 48–72 часа
Продолжить ту же схему в течение 5 дней	Подобрать антибиотик по чувствительн.	Продолжить терапию в течение 5 дней	Смена антибиотиков
		Добавление противогрибковых препаратов +/- смена антибиотиков	
		<b>Признаки прогрессирования инфекции ч/з 48–72 часа</b>	
		Дополнительное инструментальное обследование (БАЛ, биопсия, КТ) и бакобследование (ПЦР)	
		Данные информативн.	Данные не информативн.
		Подбор терапии в соответствии с полученными данными	Добавить противовирусные препараты или препараты для атипичных возбудителей

цефтазидимом и гентамицином [9]. При высоком риске инфекционных осложнений обязательна госпитализация больного с назначением одного из представленных вариантов антибиотиков. Кроме того, необходимо сразу же определить необходимость подключения ванкомицина. Кроме того, к препаратам первого ряда при высоком риске инфекционных осложнений может быть добавлен с профилактической целью флюконазол 150 мг/сут., ежедневно.

В случае нормализации температуры и стабилизации общего состояния пациента выбранная схема должна быть продолжена в течение 5–7 суток. Если состояние прогрессивно ухудшается, несмотря на проводимую терапию, или симптомы инфекции возвращаются через некоторое время, то требуется пересмотр антимикробной терапии. Как было указано раньше, такая ситуация может быть обусловлена присутствием в качестве возбудителей стафилококков, резистентных к метициллину, и стрептококков, резистентных к пенициллину, которые обладают высокой устойчивостью к большинству бета-лактамов и аминогликозидов. Препаратами выбора для лечения этих инфекций являются гликопептиды (ванкомицин и тейкопланин) и линезолид, если они не были использованы в первом ряду назначений. Другой причиной может быть грибковая инфекция. В случае приема флюконазола уже в качестве профилактической терапии, препаратом выбора будет амфотерицин В. В случае отсутствия эффекта от использования препаратов второго ряда, рекомендовано повторное обследование больных, включающее физикальные и инструментальные методы обследования, посева. В случае неинформативности данных, назначение вирусных препаратов или препаратов для атипичных возбудителей.

### Показания к применению гемоцитокинов у больных с ФН

Использование рекомбинантных гемопоэтических факторов (Г-КСФ, ГМ-КСФ) для стимуляции ростков кроветворения и преодоления миелосупрессии при ФН рассматривалось в нескольких рандомизированных исследованиях. Это связано со сложностью оценки эффекта КСФ на фоне антибактериальной терапии, которая в большинстве случаев имеет положительный ответ. Сегодня, на основании опубликованных совместных результатов можно сделать следующие выводы и рекомендации по назначению КСФ больным в период фебрильной цитопении [12]:

1. Использование КСФ достоверно снижает длительность нейтропении на 1–2 дня.
2. Не выявлено положительного влияния КСФ на течение ФН: (продолжительность лихорадки, длительность антимикробной терапии).
3. Не выявлено снижения стоимости лечения эпизода ФН.
4. Не выявлено влияния КСФ на уровень смертности от инфекций.
5. Не оправдано рутинное применение КСФ у больных с неосложненной ФН не оправдано. Неосложненная ФН

определяется как лихорадка продолжительностью менее 10 дней без признаков тяжелых инфекций и органной дисфункции.

6. Применение КСФ может быть оправдано у больных с высоким риском развития жизнеопасных инфекционных осложнений. К неблагоприятным прогностическим факторам относятся: глубокая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов <100 кл в 1 мл), отсутствие ремиссии опухоли, пневмония, гипотензия, сепсис с полиорганной недостаточностью, инвазивный микоз, возраст старше 65 лет, ранняя постцитостатическая лимфопения, склонность к гипотонии.

### Инфекционно-токсический шок

Осложнениями инфекционного процесса у больных с нейтропенической лихорадкой могут быть **бактеремия** (транзиторный выброс бактерий в кровь) и **септицемия** (размножение бактерий в крови). Констатировать эти процессы достаточно сложно, в первом случае в связи с временным одномоментным появлением бактерий в кровяном русле, во втором – с наличием большего количества продуктов жизнедеятельности бактерий, чем самих бактерий. По данным Sharm S. с соавт. [13], микробиологическая верификация этих осложнений возможна лишь в 29% случаев. Однако отсутствие роста микроорганизмов при посеве крови не всегда означает, что их нет в кровяном русле. Это может быть связано с некорректным забором на микробиологический анализ крови (без учета лихорадки, после назначения антибиотиков), с погрешностью посевов (несоблюдение температурного режима, срока хранения питательных сред и т.д.). Как бактеремия, так и септицемия могут привести к развитию синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) или сепсису.

Синдром системного воспалительного процесса (SIRS) – это реакция организма на воздействие сильных различных раздражителей (инфекция, травма, операция), клинико-лабораторными критериями которой являются наличие двух и более признаков:

- Температура тела >38°C или <36°C.
- Частота сердечных сокращений >90/мин.
- Частота дыхания >20/мин или гипервентиляция (рСО<sub>2</sub>).
- Значение лейкоцитов >12·10<sup>9</sup>/мл или <4·10<sup>9</sup>/мл, или незрелых форм >10%.

**Сепсис** – синдром системного воспалительного ответа на инвазию микроорганизмов при наличии очага инфекции и двух или более признаков SIRS. Наиболее тяжелым проявлением SIRS и сепсиса, как патологических процессов, является развитие **инфекционно-токсического шока (бактериальный, септический)**.

Признаками инфекционно-токсического шока являются тканевая и органная дисфункция и гипоперфузия в сочетании с артериальной гипотонией. Часовое снижение систолического давления на 40 мм рт. ст и более. от начального уровня или же систолическое давление <90 мм рт. ст. в отсутствие приёма антигипертензивных средств на фоне ФН подразумевает начало шока. Гипо-

тония, подтверждающая наличие инфекционно-токсического шока, определяется как давление, измеренное после адекватного восстановления водного баланса ( $>20$  мл/кг) и требующее для нормализации вазопрессорной (допамин  $>5$  мкг/кг/мин) поддержки. Клинической особенностью данного вида шока является то, что больной находится в сознании, несмотря на критическое падение артериального давления.

Инфекционно-токсический шок характеризуется молниеносным развитием патологических событий, приводящих к формированию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) и полиорганной недостаточности. Летальность при развитии инфекционно-токсического шока составляет 70–80%.

Ключевым механизмом патогенеза является высвобождение из клеток и появление в крови огромного количества эндотоксина (липополисахарида) для грам-бактерий, а также экзотоксинов (стафилококковый энтеротоксин, суперантиген, пептидогликан) для грам+микробов. Не меньшее влияние на развитие септического шока оказывают интерлейкины (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, тканевой некротический фактор (кахектин), ФНО- $\alpha$ , медиатор токсического шокового синдрома и фосфолипаза А2. [13]. Эти факторы способствуют снижению общего периферического сопротивления сосудов (паретическое расширение капилляров) и сердечного выброса, тем самым вызывая нарушение микроциркуляции и гипоксию тканей. Формируется «порочный круг», и процесс становится практически необратимым.

Учитывая патофизиологические особенности, лечение инфекционно-токсического шока включает в себя следующие цели:

1. Коррекцию **гипоксии и гипотензии**; улучшение тканевой оксигенации – обеспечение дыхания и стабильной гемодинамики, дополнительную подачу кислорода, искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), инфузионную терапию. Желательна эндотрахеальная интубация пациентов вследствие 100% развития дыхательной недостаточности.

2. Попытка выявления инфекционного агента и адекватный подбор соответствующей антибактериальной терапии.

3. Поддержание функции различных систем и органов (лечение полиорганной недостаточности) [13].

При диагностике инфекционно-токсического шока больной подлежит срочному переводу в отделение интенсивной терапии под наблюдение врача реаниматолога. Постоянный мониторинг определяет артериальное давление, центральное венозное давление, уровень лактата (отражает тканевую перфузию), сатурацию оксигемоглобина (отражает процессы потребления и отдачи кислорода), уровень тканевой перфузии (снижение уровня  $MVO_2$  при значении  $< 65\%$ ), уровень глюкозы (менее 150 мг/дл), состояние микроциркуляции (ЭКГ, общий анализ мочи, общий белок, АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин), состояние ЦНС.

## Алгоритм лечения:

### I. Неотложные мероприятия

1) Назначение вазопрессоров:

- **Допамин** 5–10 мкг/кг•мин в/в капельно (возможна замена добутамином 5–15 мкг/кг•мин);
- Норадреналин 0,4–0,8 мкг/кг•мин в/в капельно (при отсутствии допамина);

2) Инфузионная терапия:

Первоначальный объем 500 мл или 10 мл/кг (на 400 мл NaCl 0,9% 100 мл 5% глюкозы и 200 мл коллоидно-замещающего раствора – 5% альбумин или декстран) и далее титрование в зависимости от артериального давления, пульса и количества мочи;

### Критерии адекватной гидратации:

- давление заклинивания в легочной артерии (максимальное значение 18 мм рт. ст.),
- улучшение ментального статуса,
- повышение артериального давления,
- урежение ЧСС, адекватное наполнение пульса,
- отсутствие задержки мочи.

3) Антитоксическая терапия (пентаглобин).

**Пентаглобин** – представляет собой препарат, состоящий из широкого спектра антител против клинически значимых микроорганизмов, которые способствуют комплемент-опосредованному уничтожению возбудителя и повышению активности фагоцитоза моноцитами/макрофагами и гранулоцитами, увеличению возможности нейтрализации эндотоксинов, экзотоксинов и суперантигенов, модуляции парадоксальных воспалительных реакций путем регуляции функции цитокинового каскада и активированных факторов комплемента. Назначают в дозе 5 мл/кг ежедневно в течение 3-х дней со скоростью внутривенной инфузии 0,4 мл/кг•ч.

4) Назначение или пересмотр противомикробного лечения.

### II. Плановая поддерживающая терапия

1) Инотропная терапия.

- Вазопрессин 0,04 ЕД/кг•мин. в/в капельно,
- Милринон (ингибитор фосфодиэстеразы) 50 мкг/кг в течение 10 минут, далее поддерживающая доза – 0,375–0,75 мкг/кг в минуту до общей дозы 1,13 мг/кг.

2) Продолжение противомикробной терапии. В случае отсутствия микробиологической верификации возбудителя лечение согласно алгоритму эмпирической антибактериальной терапии.

3) Нитраты (Нитроглицерин до 50 мкг/мин (при повышении ДЗКЛ и ДЛА до 400 мкг/мин).

4) Ингибиторы оксида азота.

5) Рекомбинантный человеческий протеин С.

6) Нестероидная противовоспалительная терапия.

7) Пульс-терапия глюкокортикоидами: кортизон в/в 100 мг каждые 6 часов в течение 24–72 часов под контролем сывороточного кортизола.

8) Инфузия бикарбоната (сода) при pH  $< 7,15$ .

9) Низкие дозы нефракционированного или низкомолекулярного гепарина для предотвращения глубоких венозных тромбозов.

10) H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов (Зантак 50 мг в/в капельно 15 минут) для профилактики стрессорных язв.

11) Средства, поддерживающие функцию жизненно важных органов.

**Фебрильная нейтропения (ФН)** – проявление токсического действия цитостатиков на кроветворение. Клиническое значение нейтропении зависит от ее этиологии, степени снижения нейтрофилов, продол-

жительности, общего состояния больного и наличия инфекционных осложнений. При диагностике ФН предполагается срочное физикальное, инструментальное и микробиологическое обследование с назначением эмпирической антимикробной терапии. Неадекватное или несвоевременно начатое лечение приводит к инфекционно-токсическому шоку, летальность от которого достигает 70–80% случаев.

## Литература

1. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Рациональные подходы к лечению фебрильной нейтропении у онкологических больных. – М.: Боргес, 2003 – 73 с.
2. Птушкин В.В. Лечение и профилактика химиолучевого лечения у больных с лимфомами. – Практическая онкология. – т. 5, №18, – 248 с.
3. Сидаренко С.В., Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии. – М.:Бионика, 2003. – 208 с.
4. Тец В.В. Микроорганизмы и антибиотики. Сепсис. – СПб.: Эскулап, 2003. – 154 с.
5. Cometta A, Kern W.V., De Bock R. et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy // CID. – 2003. – Vol. 37. – P. 382-389.
6. EORTC International Antimicrobial Therapy Co-operative Group. Ceftazidim combined with short or long course of ampicillin for empirical therapy of gram-negative bacteraemia in cancer patients with neutropenia // NEJM. – 1987. – Vol. 317. – P. 1692-1698.
7. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P. et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer // CID. – 2002. – Vol. 34. – P. 730-751.
8. Klastersky J., Paesmans M., Rubenstein E.B. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients // JCO. – 2000. – Vol. 18. – P. 3038-3051.
9. Kern W.V., Cometta A., de Bock R. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy // NEJM. – 1999. – Vol. 341. – P. 312-318.
10. Lin S, Schranz J., Teutsch S.M. Aspergillosis case-fatality rate // CID. – 2001. – Vol. 32. – P. 358-366.
11. Pizzo PA, Robichaud K.J., Gill FA. et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia // Amer J. Med. – 1982. – Vol. 72. – P. 101-111.
12. Trillet-Lenoir V., Green J., Manegold C. et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. // Europ J. Cancer. – 1993. – Vol. 29A. – P. 319-322.
13. Sharma S., Mink S., Franclin C. et al. Septic shock. – MidlinePlus Encyclopedia., 2004
14. Walsh T., Sable C., Depaw B. 43<sup>rd</sup> ICAAC Abstracts, 2003, p. 477