

Г.В.ВАРЛАН, к.м.н., Городская клиническая больница №33 им. А.А.Остроумова, Москва

Особенности лечения инфекций при фебрильной нейтропении

У БОЛЬНЫХ СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Нейтропения, фебрильная лихорадка и инфекция являются важнейшими факторами, ограничивающими планируемую интенсивность противоопухолевой химиотерапии у онкологических больных, способствуя отсрочке ее проведения или применению в редуцированных дозах, что сказывается на эффективности лечения [1,6,14,31].

По данным Влай с соавт. (1996), нейтропения IV степени наблюдалась у 168 (51%) из 329 больных, получавших различные химиотерапевтические режимы при лечении лимфом (n=109) или солидных опухолей (n=220).

Анализ восьми исследований, проведенных у больных, получавших комбинированную химиотерапию по поводу запущенных не-ходжкинских лимфом, показал, что частота нейтропении IV степени варьировала от 20% при использовании режима СНОР (циклофосфан, доксорубин, винкристин и преднизон) до 61% при режиме m-VA-COD (метотрексат, блеомицин, циклофосфан, винкристин и дексаметазон), при этом медиана составляла 51% [8,10].

В одном из клинических исследований при мелкоклеточном раке легкого нейтропения IV степени наблюдалась у 60 из 159 (38%) больных, получавших цисплатин и эпопозид, и у 81 из 156 (52%) больных, получавших циклофосфан, доксорубин и винкристин (CAV) [27].

А в регистрационном исследовании филграстима (G-CSF) у 98 из 102 (96%) больных мелкоклеточным раком легкого, получавших циклофосфан, доксорубин и эпопозид (CAE) в дозах, превышающих стандартные, наблюдалась нейтропения IV степени выраженности [7].

Что касается фебрильной нейтропении, то в серии из 9 исследований, проведенных у больных мелкоклеточным раком легкого, получавших терапию циклофосфаном, доксорубином и эпопозидом

(CAE), ее частота варьировала от 6 до 79% (медиана 35%). Однако в исследованиях, в которых при мелкоклеточном раке легкого использовался режим CAV (циклофосфан, доксорубин и винкристин) ФН наблюдалась реже (4–51%) [23].

Нейтропения IV степени соответствует периоду наибольшего риска развития системных инфекций. Основной причиной большинства инфекций у больных с нейтропенией является эндогенная флора. Однако имеется опасность нозокомиального заражения, при этом возбудители госпитальных инфекций в стационаре могут передаваться через воздух посредством вентиляционных систем и кондиционеров, а также через воду, пищу, мыло, цветы [1].

Было подсчитано, что за один день пребывания в больнице меняется приблизительно половина эндогенной флоры кожи и кишечника больного с нейтропенией, при этом обычные грамположительные аэробы и анаэробные бактерии замещаются аэробными грамотрицательными микроорганизмами.

Источниками инфекции могут служить инфузионное оборудование, а также внутривенные растворы, продукты крови и кровезаменители, катетеры, дренажные трубки, эндоскопы и тонометры. Однако основным распространителем нозокомиальной инфекции является человек. Микроорганизмы, наиболее часто передаваемые вышечисленным образом, — синегнойная палочка, энтеробактерии, стафилококки [1,16].

Более 2/3 фебрильных эпизодов на фоне нейтропении, как правило, связаны с инфекцией, которая может протекать как с наличием симптомов, так и бессимптомно. Вследствие дефекта или отсутствия воспалительной реакции классические симптомы инфекции (боль, жар, гиперемия или отек) у больных с нейтропенией нередко отсутствуют, так что лихорадка может быть первым и часто единственным симптомом инфекции, в этом случае являясь лихорадкой неясного генеза (ЛНГ).

Рядом авторов показано, что у 12–26% больных в период нейтропении наблюдалась бактериемия (медиана 21%). Микробиологически документированные инфекции наблюдались примерно у 20% (8–32%), лихорадки неясного генеза — у 29–50% больных. Наиболее частыми очагами инфекции являлись ротоглотка, кожа и мягкие ткани, мочевого тракта и легкие [4,30].

Большинство инфекций возникает к концу второй недели (медиана 12–14 день), начиная от первого дня текущего курса химиотерапии [7,21,30]. У больных, получавших массивную предшествующую терапию, нейтропения может возникать раньше и длительность ее может быть большей из-за ограничения резервов костного мозга, в результате чего число циркулирующих нейтрофилов снижается быстрее.

Длительность нейтропении может быть уменьшена в результате использования гемопозитических колониестимулирующих факторов (КСФ). В частности, Американское общество клинических онкологов (ASCO) рекомендует назначение КСФ при тех режимах химиотерапии, при которых нейтропения IV степени составляет $\geq 40\%$, или у больных, у которых эпизод нейтропении возник после документированного

эпизода фебрильной нейтропении (ФН) во время предшествующего курса химиотерапии [3,12].

Предугадать индуцированный химиотерапией риск ФН сложно. Во-первых, лишь в отношении нескольких режимов можно четко утверждать, что они вызывают ФН с частотой >40%. Во-вторых, потенциальная гематологическая токсичность зависит от характеристик пациента. На основании анализа ряда исследований в отношении частоты ФН после 3—6 курсов химиотерапии все режимы были подразделены на 3 категории (табл. 1).

С другой стороны, нельзя оценивать риск нейтропении исключительно на основании миелотоксического потенциала химиотерапевтического режима. Необходимо учитывать дополнительные факторы, которые позволяют прогнозировать длительную и глубокую нейтропению у конкретного пациента. К ним можно отнести наличие метастазов опухоли в костный мозг, кумулятивную токсичность в результате предшествующей химиотерапии и/или лучевой терапии, наличие в анамнезе выраженной нейтропении при предшествующих курсах химиотерапии. Кроме того, на возникновение риска инфекционных осложнений после химиотерапии также влияет ряд других, связанных с макроорганизмом и заболеванием факторов, как то: возраст, наличие сопутствующих заболеваний, форма и эффективность лечения опухоли и возникновение лихорадки в стационаре или амбулаторно, что учитывается при оценке риска развития инфекции по шкале MASCC [20]. Важнейшими факторами риска являются глубина и длительность нейтропении. Существует обратно пропорциональная зависимость между числом нейтрофилов и частотой возникновения инфекции: снижение числа нейтрофилов — менее 500 кл/мм³ — приводит к значительному возрастанию числа инфекций, при снижении количества нейтрофилов до уровня ≤100 кл/мм³ риск тяжелых инфекций (бактериemia, бактериальная пневмония) высочайший. С другой стороны, при числе нейтрофилов свыше 1000 кл/мм³ риск инфекции незначителен [5].

Длительность нейтропении также является важной детерминантой риска инфекции. Вкупе с другими факторами она

ТАБЛИЦА 1 Ожидаемая частота ФН после 3—6 курсов химиотерапии [12]

<5%	5-30%	≥30%
FufoI, LV5-FU2, Этопозид (пероральный), FufoI-L-OHP	FEC, FAC, NoNa, CAP, CP, Иринотекан, %-FU-CDDP, Паклитаксел, Доцетаксел	CAE, VIP, Cytoxan >1, FEC 100, BEP, VAPEC-B, VNCOP-B, COP-BLAM

ТАБЛИЦА 2 Балльная оценка, позволяющая идентифицировать больных ФН низкого риска в момент начала лихорадки [20]

Характеристика	Баллы
Распространенность заболевания	
— отсутствие симптомов	5
— слабо выраженные симптомы	5
— умеренно выраженные симптомы	3
Отсутствие гипотензии	5
Отсутствие хронической обструктивной болезни легких	4
Солидная опухоль или отсутствие грибковой инфекции	4
Отсутствие дегидратации	3
Пребывание вне стационара в момент начала лихорадки	3
Возраст < 60 лет	2
Примечание. Теоретически наибольшей суммой баллов является 26. Сумма баллов ≥21 указывает, что больной имеет низкий риск развития инфекционных осложнений.	

позволяет отнести больного к группе высокого или низкого риска инфекции.

Так, нейтропения ≤500 кл/мм³ в течение 7—10 дней и более, что указывает на тяжелую и продолжительную нейтропению, считается основным фактором риска развития первичной инфекции, ее рецидивов или вторичной инфекции, несмотря на проводимую антибиотикотерапию. Больные ФН, попадающие в эту группу, считаются больными с высоким риском тяжелой инфекции.

Больные, у которых нейтропения длится менее 7—10 дней, считаются больными группы низкого риска развития серьезных инфекционных осложнений. К низкому риску относят ФН при наличии признаков восстановления костного мозга в виде постоянно растущего числа нейтрофилов.

Вероятность рецидивов лихорадки после эмпирической терапии у пациентов группы низкого риска составляют <1%, в то время как у больных с продолжительностью нейтропении более 2-х недель рецидивы лихорадки составляют 38%. Кроме того, 95% больных с нейтропенией длительностью до 7 дней и 79% больных с длительностью нейтропении 7—14 дней отвечают на первоначальный выбор эмпирической антибиотикотерапии, и необходимость в смене лечения отсутствует. А среди больных, имеющих

ФН длительностью более 14 дней, (p<0,001) таких случаев — 32%. То есть 2/3 больных с длительностью нейтропении более 2-х недель требуют модификации терапии [26].

В настоящее время к группе больных с нейтропенией низкого риска относят больных с солидными опухолями и ожидаемой длительностью дальнейшей нейтропении менее 7—10 дней, которые клинически стабильны, имеют нормальную функцию печени и почек, при этом опухолевое заболевание у них контролируется соответствующим противоопухолевым лечением (табл. 2). Разработанная с целью определения риска инфекции при нейтропении балльная шкала оценки (шкала MASCC) позволяет выявить больных с низким риском инфекции с положительной прогностической точностью 91%, специфичностью 68% и чувствительностью 71%.

Появление и внедрение пероральных антибиотиков широкого спектра действия позволило предположить, что больные с ФН низкого риска инфекции после оценки их состояния в стационаре могут получать внутривенную терапию с последующим переходом на пероральные антибиотики либо сразу пероральную терапию в амбулаторных условиях [11]. Амбулаторная терапия поддерживается теми авторами, которые полагают, что

стационар не является более безопасным местом для больных с ФН низкого риска, учитывая вероятность колонизации резистентными штаммами микроорганизмов. Противники амбулаторного лечения считают, что не все медицинские центры имеют оборудование для проведения амбулаторной терапии и что не все лихорадящие больные являются подходящими кандидатами для этого вида лечения.

Кроме того, необходимо учитывать, согласен ли больной на проведение амбулаторной терапии, есть ли у него телефон, доступна ли ему экстренная медицинская помощь, поддерживает ли больного его семья и как долго добираться больному до медицинского центра (желательно не более 1 часа). Амбулаторной терапии должна предшествовать оценка состояния больного, которая может быть выполнена во время кратковременного пребывания в стационаре или амбулаторно медицинским персоналом, обученным тактике лечения больных с ФН [22].

Схемой выбора для больных с ФН низкого риска, которые считаются подходящими для пероральной терапии, является комбинация ципрофлоксацина с амоксициллином/клавуланатом. Для больных с аллергией к пенициллинам возможной альтернативой является ципрофлоксацин плюс клиндамицин [9].

В то же время монотерапия ципрофлоксацином, несмотря на то, что она использовалась у больных с ФН низкого риска в ряде небольших исследований [2,13,24], в настоящее время не считается адекватной, т.к. на ее фоне возможно развитие серьезных инфекций, вызываемых альфа-стрептококками [19]. Также в частных исследованиях была продемонстрирована безопасность приема офлоксацина. Вероятно, в дальнейшем будет показана возможность использования L-изомера офлоксацина — левофлоксацина. Другие современные фторхинолоны — гатифлоксацин и моксифлоксацин — на предмет использования в эмпирической терапии ФН низкого риска не изучались. В то же время фторхинолоны не должны использоваться в качестве первоначальной терапии у больных, которые получали профилактику фторхинолонами.

Помимо пероральной терапии в лечении больных с ФН и низким риском инфек-

ции может применяться внутривенная терапия цефтриаксоном в комбинации с амикацином, которая равноэффективна цефтазидиму с амикацином [29]. Кроме того, в отдельных исследованиях была показана возможность использования цефтриаксона в эмпирической терапии в медицинских центрах, где синегнойная палочка не является частым патогеном [17,25].

Вопрос о проведении больному с ФН пероральной антибиотикотерапии может рассматриваться только при отсутствии явного очага инфекции или симптомов, позволяющих предположить наличие системной инфекции (например, ознобы, гипотензия), за исключением лихорадки у больных с низким риском инфекции. Тщательное наблюдение и возможность быстрого получения необходимой медицинской помощи должны быть гарантированы круглосуточно — 24 часа в сутки, 7 дней в неделю [1].

Как альтернатива первоначальной амбулаторной терапии для отдельных больных возможно короткое пребывание в стационаре, во время которого начинается внутривенная терапия, исключаются фульминантные инфекции и выясняются результаты первоначальных посевов, с последующей ранней выпиской и продолжением амбулаторной терапии.

В контролируемых исследованиях было показано, что у больных низкого риска, получавших лечение в амбулаторных условиях, результаты пероральной терапии в целом эквивалентны результатам внутривенной терапии [18]. Однако пероральная терапия имеет ряд преимуществ, как то: более низкая стоимость и упрощение лечения, а также отсутствие необходимости использования катетеров, что уменьшает возможность развития госпитальной и катетер-ассоциированной инфекции.

Лечение антибиотиками должно продолжаться не менее 7 дней или до эрадикации возбудителя, исчезновения симптомов инфекции. Желательно, чтобы до того, как лечение будет прекращено, число нейтрофилов превысило 500 кл/мм^3 . Однако если нейтропения продолжается и вышеупомянутые эффекты были достигнуты, решение о прекращении терапии может быть принято до того, как число нейтрофилов превысит 500 кл/мм^3 . Это

может быть предпринято, если больной тщательно наблюдается, слизистые оболочки и кожа больного интактны (т.е. нет мукозита, изъязвлений, признаков катетерной инфекции или кровоточивости) и ему не предстоит никаких инвазивных процедур или аблятивной химиотерапии [15,28].

Если лихорадка сохраняется спустя 5 дней от начала антибиотикотерапии и повторная оценка не устанавливает причину лихорадки, возможен выбор 1-го из 3-х вариантов: 1) продолжить лечение первоначальным антибиотиком(ами); 2) сменить или добавить антибиотик(и); 3) добавить противогрибковый препарат со сменой антибиотиков или без нее. Четвертый вариант — отмена всех антимикробных препаратов — возможен в отдельных случаях, если, например, лечащий врач считает, что лихорадка имеет неинфекционное происхождение.

Необходимо наблюдение за больными, получающими амбулаторное лечение. Оценка должна производиться на дому ежедневно в период фебрилитета, хотя некоторые эксперты считают возможным более редкое наблюдение после снижения температуры.

При ухудшении состояния больного, при сохранении лихорадки, при развитии последующих серьезных инфекций или нежелательных явлений, а также по просьбе больного или его родственников решается вопрос о госпитализации.

Подразделение больных на группы риска имеет не только практическое, но и экономическое значение, т.к. пероральная амбулаторная терапия экономически выгодна и удобна для больных.

Таким образом, несмотря на то, что фебрильная нейтропения у больных солидными опухолями сопровождается низким риском развития инфекции и незначительной смертностью, эти инфекции требуют обязательного лечения в соответствии с современными алгоритмами терапии данного состояния и динамического наблюдения за больным в течение всего периода риска развития инфекции, который, как правило, совпадает с длительностью нейтропении.



*Список использованной литературы
Вы можете запросить в редакции.*