

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра анатомии и лучевой терапии курсов РД
(наименование кафедры)

Рецензия _____
(ФИО, ученая степень, должность рецензента)

на реферат ординатора 2 года обучения по специальности анатомия
Чирков Кристиан Сергеевич
(ФИО ординатора)

Тема реферата Резиновый нейтропенный при ЗНО.

Основные оценочные критерии

№	Оценочный критерий	Оценка (по пятибалльной шкале)
1.	Структурированность	4
2.	Объем	3
3.	Актуальность	5
4.	Соответствие текста реферата его теме	5
5.	Владение терминологией	4
6.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	4
7.	Логичность доказательной базы	4
8.	Умение аргументировать основные положения и выводы	4
9.	Источники литературы (не старше 5 лет)	4 (старше 5 лет)
10.	Наличие общего вывода по теме	4
Итоговая оценка		4 (срок)

Дата: « 7 » 06 20 22 год

Подпись рецензента

[Подпись]
(подпись)

Далькин Г. Н.
(ФИО рецензента)

Подпись ординатора

[Подпись]
(подпись)

Чирков К.С.
(ФИО ординатора)

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой:

Профессор, Зуков Руслан Александрович

РЕФЕРАТ

на тему:

Фебрильная нейтропения при ЗНО

Выполнил:

клинический ординатор 2 года специальности ОНКОЛОГИЯ

Черных Кристина Сергеевна

Проверил:

кафедральный руководитель ординатора

к.м.н., доцент, Гаврилюк Дмитрий Владимирович

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические больные являются группой риска в отношении развития инфекционных заболеваний. Гнойно-воспалительные осложнения у них развиваются значительно чаще, чем у пациентов, не страдающих опухолевыми заболеваниями. Риск возникновения инфекции зависит от нозологической формы онкологического заболевания и ряда предрасполагающих факторов.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Фебрильная нейтропения (ФН) — неотложное состояние, опасное нежелательное явление противоопухолевой терапии, ведущее к увеличению общей летальности и возрастанию расходов на лечение онкологических больных. При современном лекарственном противоопухолевом лечении развитие ФН прогнозируется у 7,9–11,7 % пациентов с атрибутивной летальностью до 11 %. ФН диагностируется в том случае, когда у пациента с нейтропенией развивается фебрильная лихорадка (D70 по МКБ-10). Под нейтропенией понимаются уровень нейтрофилов периферической крови ≤ 500 клеток в мкл, либо ≤ 1000 клеток в мкл, если в течение следующих 2 суток вероятно их снижение до ≤ 500 клеток в мкл. В исключительных случаях недоступности определения лейкоцитарной формулы ориентиром может служить количество лейкоцитов ≤ 1000 клеток в мкл.

Фебрильная лихорадка подразумевает хотя бы однократное повышение температуры тела, эквивалентное $\geq 38,3$ °C при измерении во рту или прямой кишке (соответствует $\geq 38,1$ °C при измерении в подмышечной впадине), либо повышение температуры тела, эквивалентное $\geq 38,0$ °C при измерении во рту или прямой кишке (соответствует $\geq 37,8$ °C при измерении в подмышечной впадине), сохраняющееся в течение ≥ 1 часа.

В 90 % случаев основной причиной ФН у пациентов с солидными опухолями является бактериальная инфекция. Эмпирическая терапия всегда должна быть направлена на элиминацию бактериальной инфекции.

ДИАГНОСТИКА

Обязательное обследование при ФН, направленное на оценку тяжести состояния и определение причин лихорадки, включает:

- опрос, осмотр и полное физикальное обследование пациента;
- общеклинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы;
- биохимическое исследование крови с определением глюкозы, креатинина, АЛТ, альбумина, натрия и калия;
- бактериологическое исследование крови из периферической вены (исследование подразумевает одновременное использование 2-х сред обогащения, аэробной и анаэробной). Если во время развития ФН у пациента уже имеется сосудистый доступ, кровь на стерильность берется и через него (если сосудистый доступ многопросветный, то через каждый отдельный просвет), одновременно с кровью из периферической вены и аналогичным образом.

При тяжелом общем состоянии пациента показана экстренная госпитализация и дальнейшее лечение в условиях круглосуточного стационара. В остальных случаях оценивается наличие факторов риска неблагоприятного развития ФН. С этой целью используются два прогностических индекса, MASCC и CISNE, позволяющие ранжировать пациентов в группы различного риска. Тяжелое течение заболевания предполагается при индексе риска MASCC < 21 или CISNE ≥ 3 (табл. 1, 2).

Таблица 1. Шкала MASCC-score и интерпретация результата

Показатель и критерий его оценки	Балл
Общая выраженность симптомов ФН (сепсиса): нет или легкие/умеренные/тяжелые	5/3/0
АД сист. > 90 мм рт ст: да/нет	5/0
Без ХОБЛ: да/нет	4/0
Без инвазивного микоза в анамнезе: да/нет	4/0
Без дегидратации: да/нет	3/0
Лихорадка появилась не во время госпитализации: да/нет	3/0
Возраст младше 60 лет: да/нет	2/0
Интерпретация результата	Сумма баллов
Низкий риск (дополнительные тяжелые осложнения 8–12%, 28-дневная летальность 1%; в отдельных случаях возможно амбулаторное лечение)	≥ 21
Высокий риск (подразумевает госпитализацию)	16–20
Крайне высокий риск (подразумевает лечение в ОРИТ)	≤ 15

Таблица 2. Шкала CISNE-score и интерпретация результата

Показатель и критерий его оценки	Балл
ECOG-PS ≥ 2	2
Стресс-индуцированная гипергликемия	2
Хроническое обструктивное заболевание легких	1
Хроническое сердечно-сосудистое заболевание	1
Мукозит ≥ 2 степени по CTCAE	1
Моноциты < 200 кл в мкл	1
Интерпретация результата (вероятность смерти)	Сумма баллов
Низкий риск (1%)	0
Высокий риск	1–2
Крайне высокий риск (≥ 13%)	3–8

Другими важными неблагоприятными прогностическими факторами являются:

- длительность ФН до начала антибиотикотерапии более 1 суток;
- предполагаемая продолжительность нейтропении более 7 дней;
- выявление очага инфекции и соответствующая ему клиническая картина (высокая вероятность сепсиса);

- острое нарушение или декомпенсация функции жизненно-важных органов (высокая вероятность дальнейшего прогрессирования нарушений).

Наличие любого из перечисленных факторов является показанием к лечению пациента в условиях круглосуточного стационара, а клиническая нестабильность и острое нарушение или декомпенсация функции жизненно-важных органов — к госпитализации в отделение с расширенными возможностями круглосуточного наблюдения и прикроватного мониторинга (палата интенсивной терапии, отделение реанимации и интенсивной терапии).

Если риск (по шкалам MASSC и CISNE) оценивается как низкий, а другие факторы тяжелого течения или неблагоприятного исхода ФН отсутствуют, дальнейшее лечение может быть организовано в рамках как стационарной, так и амбулаторно-поликлинической помощи. Амбулаторное лечение возможно при условии хорошего контакта с пациентом, постоянного контроля за его состоянием и возможности обеспечения ухода со стороны близких, при необходимости — немедленной связи (для дополнительной консультации врачом и коррекции лечения) и быстрой транспортировки в клинику. Лучший контроль (в том числе лабораторный) обеспечивает лечение в условиях стационара на дому (медицинский патронаж) или дневного стационара. При сомнениях в качестве ухода на дому или иных проблемах, снижающих безопасность, пациенту следует предлагать лечение в условиях круглосуточного стационара.

ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

Антибиотикотерапия является основным методом лечения ФН; раннее начало, достаточная доза и кратность введения антибиотиков позволяют уменьшить период лихорадки, снизить тяжесть проявлений (в том числе обусловленных инфекцией органных повреждений) и атрибутивную летальность, увеличивают вероятность своевременного продолжения противоопухолевого лечения.

Эмпирическая антибиотикотерапия должна быть инициирована как можно раньше, обычно сразу после забора крови на бактериологическое исследование. При первом введении антибиотик широкого спектра действия в достаточной дозе (рекомендуется использовать высшую разовую дозу препарата) вводится внутривенно.

Антибиотики, прием внутрь

Могут назначаться пациентам, способным принимать препараты внутрь, получающим лечение амбулаторно и не получавшим фторхинолоны в последние 6 недель, например:

- Моксифлоксацин (по 0,4 г один раз в день)
- Левофлоксацин (по 0,5 г каждые 12 часов или по 0,75 г один раз в день) и амоксициллин / клавуланат (по 0,875 / 0,175 г каждые 8 часов и ли 1,0 / 0,25 г каждые 12 часов)
- Ципрофлоксацин (по 0,75 г каждые 12 часов) и амоксициллин / клавуланат (по 0,875 / 0,175 г каждые 8 часов или 1,0 / 0,25 г каждые 12 часов)
- Ципрофлоксацин (по 0,75 г каждые 12 часов) и клиндамицин (по 0,3 г каж -

дые 8 часов)

Антибиотики, парентеральное введение

В отсутствии индивидуальных противопоказаний (например, аллергии) или применения пациентом аналогичного антибактериального средства в последние 6 недель, рекомендуется назначение бета-лактамов широкого спектра действия с высокой активностью в отношении псевдомонад, как правило, в режиме монотерапии, например:

- Цефепим (по 2,0 г каждые 8 часов, внутривенно);
- Имипенем / циластатин (по 0,5 г каждые 6 часов, внутривенно);
- Меропенем (по 1,0 г каждые 8 часов, внутривенно);
- Пиперациллин / тазобактам (по 4,5 г каждые 6 часов, внутривенно).

При аллергии на бета-лактамы антибиотики могут использоваться комбинированные схемы, например, азтреонам (по 2,0 г каждые 8 часов, внутривенно) и ванкомицин (по 1,0 г каждые 12 часов, внутривенно).

Особые варианты антибиотикотерапии — ФН с выявляемым очагом инфекции

При выявлении очага инфекции предпочтительно проведение комбинированной антибиотикотерапии: бета-лактамовый антибиотик широкого спектра действия с высокой активностью в отношении псевдомонад + антибиотик с активностью в отношении возбудителей, характерных для соответствующего очага:

- при катетер-ассоциированной инфекции — ванкомицин;
- при инфекции кожи, мягких тканей и пневмонии — линезолид;
- при мукозите и энтероколите — амикацин (15–20 мг / кг / сутки, внутривенно) и / или метронидазол (по 0,5 г каждые 6 часов, внутривенно).

Подробный анализ рациональной антибиотикотерапии иных очаговых проявлений бактериальной инфекции выходит за рамки настоящих рекомендаций; в таких случаях эмпирический выбор препаратов и режима их дозирования должен основываться на конкретной клинической ситуации, данных локальных эпидемиологических исследований и, как правило, является предметом междисциплинарного обсуждения.

Эффективность эмпирической антибиотикотерапии при ФН определяется контролем фебрильной лихорадки. В большинстве случаев раннего назначения антибиотиков широкого спектра действия и отсутствия очага персистирующей инфекции (например, инфицированного венозного доступа, очаговой пневмонии, абсцесса) контроль над лихорадкой достигается в первые 24 часа, а полный контроль — в первые 48 часов лечения. При полном контроле лихорадки показанием к прекращению антибиотикотерапии является отсутствие признаков инфекции и уровень нейтрофилов периферической крови выше 1000 к/леток в мк л. Необходимо помнить, что выявление некоторых возбудителей требует длительного применения антибиотиков даже при полном восстановлении уровня нейтрофилов (например, 3–4 недели при инфекции кровотока, вызванной *Staphylococcus aureus*); подробную информацию можно найти в соответствующих руководствах.

В случае, если лихорадка сохраняется дольше 72 часов на фоне эмпирической антибиотикотерапии, требуется повторное обследование, в том числе бактериологическое. Необходимо повторно оценить возможное наличие очага инфекции (в том числе, любого имплантированного пациента устройства), рассмотреть клиническую целесообразность использования методов визуализации (например, ЭхоКГ для исследования клапанов сердца, КТ грудной клетки или органов брюшной полости и т. д.). Амбулаторным пациентам рекомендуется госпитализация в круглосуточный стационар; если пациент первоначально получал лечение антибиотиками для приема внутрь, их следует отменить и назначить один из вариантов эмпирической внутривенной антибиотикотерапии. Если к этому времени получен положительный результат первичного бактериологического исследования крови, следует провести коррекцию антибиотикотерапии в соответствии с чувствительностью выявленного возбудителя (антибиотикограммы). В отсутствие положительного результата бактериологического исследования крови полезный ориентир может дать исследование биохимических маркеров бактериальной (прокальцитонин) и грибковой (галактоманнан) инфекций. Если общее состояние не ухудшается до анализа результатов повторного обследования, то необходимости в эскалации эмпирической антибиотикотерапии, как правило, нет. При ухудшении общего состояния, прогрессировании органных нарушений — вариант интенсификации лечения следует выбрать по результатам междисциплинарного обсуждения с привлечением специалистов, имеющих более глубокие знания и клинический опыт в области интенсивной терапии и госпитальной инфекции.

ПРИМЕНЕНИЕ Г-КСФ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ФН

Применение препаратов Г-КСФ, уменьшающее продолжительность нейтропении и / или ее глубину, может оказаться полезным методом профилактики или, в отдельных случаях, лечения ФН. Общими правилами являются: Г-КСФ назначается не ранее, чем через 24 часа по окончании химиотерапии, а прекращается не позднее, чем за 48 часов до начала следующего курса; введение Г-КСФ продолжается ежедневно до достижения желаемого уровня нейтрофилов периферической крови (как правило, не выше 10000 кл в мкл).

Первичная профилактика ФН

Первичная профилактика целесообразна либо при высоком прогнозируемом риске ФН, либо при существенных негативных последствиях ФН:

- при нозологиях и режимах противоопухолевого лечения с высоким риском ФН (табл. 3);
- истощении (малом резерве) костного мозга, в том числе у пациентов старше 65 лет, или вследствие повторных курсов противоопухолевого лечения;
- для обеспечения оптимальной интенсивности лечения в тех случаях, когда редукция доз цитостатиков может негативно влиять на выживаемость.

Первичная профилактика Г-КСФ не рекомендуется при Х ЛТ с облучением органов грудной клетки (возможно, увеличивает частоту ФН и общую летальность).

Вторичная профилактика ФН

Пациентам, ранее пережившим ФН, при последующем противоопухолевом лечении профилактическое введение Г-КСФ целесообразно при более чем 10 % вероятности повторного эпизода, в том числе, когда по соображениям противоопухолевой эффективности, изменение протокола лечения и редукция доз противоопухолевых препаратов нежелательны.

Применение колониестимулирующих факторов для лечения фебрильной нейтропении

В общей популяции пациентов с ФН использование Г-КСФ статистически значимо снижает длительность нейтропении на 1–2 дня, не сокращает продолжительность лихорадки и длительность АБ терапии в случае развития ФН и не снижает стоимости лечения одного эпизода ФН.

Однако Г-КСФ мог у т принести пользу отдельным пациентам, при лечении которых длительность и глубина нейтропении могут иметь решающее значение, в частности при сочетании глубокой нейтропении и выраженных симптомов инфекции, сохраняющихся на фоне активной многокомпонентной антибиотикотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методические рекомендации «Профилактика и лечение фебрильных нейтропений у детей с острыми лейкозами». Иванова Л.Ф., Багирова Н.С., Дмитриева Н.В. Утв. МЗ РФ 2002г. Москва. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.
2. American Society Clin Oncol Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony–Stimulating Factors: evidence–based clinical practice guidelines. J Clin Oncol 2014; 12: 2471–508
4. Glauser MP and Pizzo PA «Management of Infections in Immunocompromised Patients». W.B.Saunders Comp Ltd. 2000, 473p.
5. Hughes WT et al. «2012 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer». CID 2012, 34 (15 March).