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

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой:

ДМН, профессор Зуков Руслан Александрович

РЕФЕРАТ

«Диагностика и лечение основных гематологических осложнений у онкологических больных (анемия, фебрильная нейтропения, тромбозы и эмболии)»

Выполнила:

клинический ординатор 2-го года обучения

кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Гайдукова Софья Витальевна

Красноярск 2024

Содержание

[**Введение** 3](#_Toc156135543)

[**Анемия: определение, классификация, этиология** 4](#_Toc156135544)

[**Анемия: диагностика** 4](#_Toc156135545)

[**Анемия: лечение - гемотрансфузии** 5](#_Toc156135546)

[**Анемия: лечение – эритропоэз-стимулирующие препараты** 6](#_Toc156135547)

[**Анемия: лечение – препараты железа** 7](#_Toc156135548)

[**Рекомендуемый алгоритм лечения анемии у онкологических больных** 9](#_Toc156135549)

[**Фебрильная нейтропения: определение, критерии** 9](#_Toc156135550)

[**Фебрильная нейтропения: диагностика и оценка рисков неблагоприятного развития** 10](#_Toc156135551)

[**Фебрильная нейтропения: лечение** 11](#_Toc156135552)

[**Фебрильная нейтропения: контроль эффективности лечения** 12](#_Toc156135553)

[**Фебрильная нейтропения: применение Г-КСФ для профилактики и лечения** 13](#_Toc156135554)

[**Тромбоэмболические осложнения: определение, факторы риска** 14](#_Toc156135555)

[**Тромбоэмболические осложнения: патогенез** 15](#_Toc156135556)

[**Тромбоэмболические осложнения: диагностика** 16](#_Toc156135557)

[**Тромбоэмболические осложнения: лечение** 16](#_Toc156135558)

[**Заключение** 18](#_Toc156135559)

[**Список литературы** 19](#_Toc156135560)

# **Введение**

В современной онкологии наряду с оперативным пособием и лучевым воздействием химиотерапия является одним из важнейших компонентов лечения, особенно при невозможности оперативного лечения у пациентов.

В то же время возможности применения химиотерапии зачастую бывают ограничены в связи с ее токсичностью, с одной стороны, и наличием сопутствующей патологии, и общим состоянием пациентов, с другой стороны. Решение в пользу той или иной комбинации химиотерапии должно быть сбалансированным между ожидаемым эффектом и токсичностью применяемых препаратов.

Гематологическая токсичность продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной химиотерапии опухолей. В зону влияния цитостатиков попадают, помимо злокачественных клеток, также нормальные клетки организма с высокой регенеративной активностью, в частности клетки костного мозга.

Среди современных средств борьбы с гематологической токсичностью, по-прежнему, остаются различные индукторы колониестимулирующих факторов, перспективным направлением является их сочетание с экстракорпоральными методами, снижающими токсическое влияние противоопухолевой терапии.

Рассмотрим наиболее часто встречающиеся на практике гематологические осложнения у онкологических больных – анемия, фебрильная нейтропения, тромбозы и эмболии.

# **Анемия: определение, классификация, этиология**

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) определяется как снижение концентрации гемоглобина ниже нормального значения (обычно 120 г/л) или более чем на 20 г/л от исходного значения и может быть обусловлена как наличием самой опухоли, так и её лечением.

Слабая степень анемии представляет собой снижение концентрации гемоглобина в диапазоне от 91 до 119 г/л, анемия средней степени — концентрация гемоглобина от 70 до 90 г/л, тяжёлая анемия — ниже 70 г/л.

Согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 5.0 выделяют 5 степеней тяжести анемии.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Степень тяжести (grade)** | **Уровень Hb (г/л)** | **Комментарии** |
| 1 | < 120 г/л |  |
| 2 | 80–100 г/л |  |
| 3 | < 80 г/л | Показана гемотрансфузия |
| 4 | Жизнеугрожающее состояние, необходимо срочное медицинское вмешательство |  |
| 5 | Смерть |  |

Анемия у онкологических больных может развиваться вследствие некоторых причин:

1. Нутритивная недостаточность (дефицит железа и витаминов)
2. Непосредственное поражение костного мозга и подавление кроветворения вследствие опухолевого процесса
3. Хроническая кровопотеря
4. Гипепродукция воспалительных цитокинов
5. На фоне лечения (индуцированная костномозговая и почечная токсичность, индуцированный препаратами гемолиз)
6. Сопутствующая патология (гемоглобинопатии, заболевания почек)

# **Анемия: диагностика**

При сборе анамнеза у больных с анемией необходимо оценить:

1. Возможность наследственной анемии или гемоглобинопатии;
2. Характер и длительность предшествующей противоопухолевой терапии (вид лекарственной терапии, количество курсов, миелотоксичность, включение препаратов платины);
3. Наличие острого или хронического кровотечения;
4. Хронические воспалительные заболевания почек;
5. Наличие аутоиммунных заболеваний.

Также пациенту необходимо выполнить **общий анализ крови с определением концентрации гемоглобина (Hb), количества эритроцитов и ретикулоцитов**, гематокрита (Hct), среднего объёма эритроцита (MCV), среднего содержания Hb в эритроците (MCH), средней концентрации Hb в эритроците (MCHC), среднего содержания Hb в ретикулоците. При необходимости – возможно исследование костного мозга.

Важной является и оценка показателей обмена железа – содержание сывороточного ферритина с поправкой на содержание С-реактивного белка (повышение ферритина как белка острой фазы при воспалении), насыщение сывороточного трансферрина железом, содержание в крови фолатов и витамина В12.

Необходимо оценить возможность скрытого кровотечения из ЖКТ (пробы на скрытую кровь в кале, эндоскопическое исследование) и почечной недостаточности (клиренс креатинина < 60 мл/мин.), которая может отражать поражение почек с нарушением продукции эндогенного эритропоэтина.

У больных с хроническим лимфолейкозом, неходжкинскими лимфомами, аутоиммунными заболеваниями в анамнезе необходимо выполнить пробу Кумбса.

Определение концентрации эндогенного эритропоэтина может предсказать ответ на лечение у больных миелодисплазией и должна определяться только в этой группе больных и при подозрении на миелодиспластический синдром.

Диагностику анемии и выявление причин необходимо проводить до проведения заместительных трансфузий эритроцитов (если нет экстренных показаний) или назначения эритропоэстимулирующих препаратов (ЭСП) и препаратов железа.

Клиническая значимость и необходимость лечения анемии определяется:

• отрицательным влиянием на качество жизни онкологических больных с развитием слабости;

• отрицательным влиянием на продолжительность жизни при большинстве типов опухолей;

• снижением эффективности противоопухолевого лечения (отдельных цитотоксических препаратов и лучевой терапии).

**Анемия: лечение - гемотрансфузии**

Традиционным методом коррекции сниженного Hb и жизнеугрожающих ситуаций, связанных с острой кровопотерей (обширные операции), являются заместительные трансфузии эритромассы. Однако для лечения анемии, связанной с опухолевым процессом (распад опухоли, интоксикация) и противоопухолевым лечением, гемотрансфузии не являются безопасным и эффективным методом.

Переливания эритромассы могут сопровождаться гемолитическими реакциями, в том числе фатальными (частота — 1:1000), трансфузионными поражениями лёгких (частота — 1:5000), бактериальной контаминацией, в том числе фатальным сепсисом (частота — 1:10000), передачей вирусов гепатита В (частота — 1:30000), гепатита С и вируса иммунодефицита человека (частота — 1:1000000). Кроме того, многие потенциально опасные вирусные инфекции в настоящее время у доноров не тестируются.

Наряду с вышесказанным, иммунодепрессия, вызванная переливанием эритроцитов, приводит к повышению риска тромбозов, инфекционных осложнений и снижением безрецидивной и общей выживаемости при ряде опухолевых заболеваний (колоректальный рак, рак мочевого пузыря).

*Повышение концентрации Hb после гемотрансфузий является кратковременным, и для поддержания его нормального значения их необходимо повторять*.

В связи с этим ВОЗ рекомендует максимально регламентировать заместительные гемотрансфузии у онкологических больных и использовать альтернативные методики коррекции Hb.

Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1128Н **гемотрансфузии при снижении концентрации Hb < 70–80 г/л показаны только в случае острых постгеморрагических анемий при одномоментном снижении гематокрита ≤ 25%.**

При хронических анемиях главной задачей является устранение причины, вызвавшей анемию, и гемотрансфузии назначаются только для коррекции клинически значимых симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения Hb и не поддающихся патогенетической терапии.

# **Анемия: лечение – эритропоэз-стимулирующие препараты**

Альтернативным методом коррекции АЗН является назначение ЭСП (эритропоэз-стимулирующих препаратов) в монотерапии или в комбинации с препаратами железа. ***Их применение показано при симптомной анемии и Hb < 100 г/л и всем пациентам с анемией тяжелой степени.***

В случае отсутствия эффекта (увеличение Hb менее, чем на 10 г/л при исходном уровне Hb < 100 г/л) лечение ЭСП должно быть прекращено через 8 недель.

Использование ЭСП позволяет повысить продукцию эритроцитов костным мозгом и увеличить содержание Hb без переливания донорских эритроцитов. Систематический анализ результатов контролируемых исследований показал, что применение ЭСП при АЗН, а также при анемии, вызванной ХТ, повышает концентрацию Hb в 60–70% случаев и сопровождается существенным снижением потребности в заместительных гемотрансфузиях (относительный риск 0,64; 95% ДИ 0,6–0,68).

У больных с солидными опухолями и больных, получающих платиносодержащую ХТ, применение ЭСП более эффективно, чем при других типах опухолей и других видах ХТ. В ряде исследований продемонстрировано улучшение качества жизни при применении ЭСП. Однако в других исследованиях различия в показателях качества жизни признаны незначимыми.

В то же время применение ЭСП повышает вероятность венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), относительный риск которых увеличивается на 67% по сравнению с плацебо (ОР 1,67; 95% ДИ: 1,35–2,06). Однако назначение эритропоэтинов не требует дополнительной профилактики ВТЭО. Влияние ЭСП на выживаемость онкологических больных изучается, однако результаты исследований неоднозначны.

Противопоказания к применению ЭСП:

* Известная гиперчувствительность к ЭСП или их компонентам;
* Неконтролируемая АГ;
* Высокий риск тромбоэмболических осложнений (тромбоз в анамнезе, обширное хирургическое вмешательство, длительная иммобилизация или ограничение активности, лечение талидомидом или леналидомидом в комбинации с доксорубицином и ГКС; данные о роли профилактического использования антикоагулянтов или аспирина отсутствуют);
* Хроническая почечная недостаточность (возможны случаи истинной эритроцитарной аплазии, вызванной нейтрализующими антиэритропоэтиновыми антителами; случаев истинной эритроцитарной аплазии среди онкологических больных не описано).

Осложнения при применении ЭСП:

* Редкие аллергические реакции, включая удушье, кожную сыпь и крапивницу;
* Артралгии;
* Периферические отёки;
* Незначительная и преходящая боль в месте инъекции.

Рекомендуемые дозы эритропоэз-стимулирующих препаратов и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметры** | **Эпоэтин альфа\*** | **Эпоэтин бета\*** | **Эпоэтин тета\*** | **Дарбэпоэтин альфа\*** |
| Начальная доза | 150 МЕ/кг х 3 раза в нед.  12000 МЕ х 3 раза в нед.  36000 МЕ х 1 раз в нед.  40000МЕ х 1 раз в нед. | 30000 МЕ х 1 раз в нед. | 20000 МЕ х 1 раз в нед. | 2,25 мкг\кг х 1 раз в нед.  500 мкг х 1 раз в нед. |
| Снижение дозы при достижении целевого уровня Hb\*\* | 25-50% дозы | | | |
| Остановка в лечении | При Hb > 130 г\л следует приостановить введение препарата до снижения Hb до уровня < 120 г\л. | | | |
| Отмена препарата | Окончание ХТ или отсутствие эффекта после 8 недель лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях). | | | |

\* все эритропоэтины вводятся подкожно!

\*\* достижение уровня Hb 120 г/л или увеличение уровня Hb более, чем на 20 г/л за 2 недели

# **Анемия: лечение – препараты железа**

У части больных на фоне терапии ЭСП быстро развивается абсолютный или функциональный дефицит железа, в связи с чем необходимо исходное и периодическое измерение насыщения железом сывороточного трансферрина, содержания сывороточного ферритина и С-реактивного белка.

**Показателями нарушения обмена железа являются содержание сывороточного ферритина < 100 нг/мл и насыщения железом сывороточного трансферрина < 20%.**

Cодержание сывороточного ферритина < 100 нг/мл у онкологического больного свидетельствует об абсолютном дефиците железа и необходимости терапии препаратами железа – предпочтительны в/в лекарственные формы, так как при приёме внутрь железо плохо всасывается.

Более высокое содержание сывороточного ферритина (100–800 нг/мл) и насыщение железом сывороточного трансферрина < 20% свидетельствует о функциональном дефиците железа.

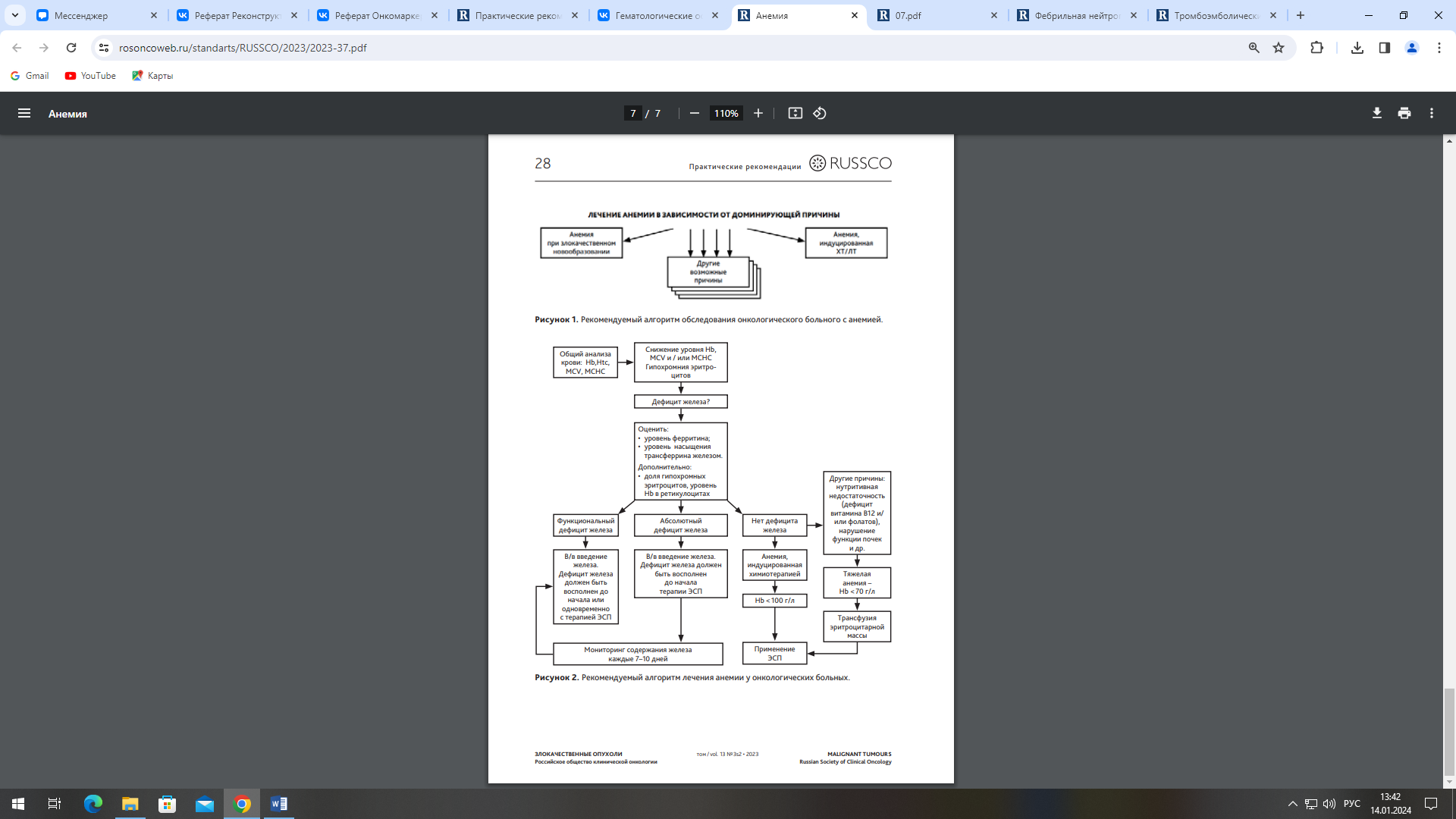
У больных с анемией и дефицитом железа парентеральное введение препаратов железа приводит к значительно большему повышению концентрации Hb, чем без применения железосодержащих препаратов или при назначении препаратов железа внутрь. Поддержка препаратами железа уменьшает также число больных, нуждающихся в трансфузиях эритроцитов.

В связи с возможным взаимодействием железа и некоторых цитостатиков (антрациклины, препараты платины) необходимо воздерживаться от введения препаратов железа в дни введения противоопухолевых препаратов.

Рекомендуемые режимы внутривенного введения препаратов железа:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Способ введения и дозировка** | **Тест-доза** |
| Железа [III] гидроксид  сахарозный комплекс | • В/в струйно 200 мг × 3 раза в нед.  • В/в капельно 7 мг/кг, однократная доза — не более 500 мг железа; минимальное время введения — 3,5 часа | В/в медленно (в течение 1–2 мин.) 20 мг; ожидание — 15 мин.  При отсутствии нежелательных явлений возможно введение полной дозы с рекомендованной скоростью. |
| Железа  карбоксимальтозат | • В/в струйно 15 мг/кг  • В/в капельно 20 мг/кг в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа; минимальное время введения — 15 мин. |  |
| Железа [III] гидроксид  декстран | Зависит от точного типа декстрана, см. инструкцию по применению. Минимальное время инфузии 240–360 мин. (4–6 ч.). | В/в медленно (в течение 1–2 мин.) 25 мг или 0,5 мл препарата; время ожидания — 15 мин.  При отсутствии нежелательных явлений возможно введение полной дозы с рекомендованной скоростью. |
| Железа [III] гидроксид  олигоизомальтозат | • До 500 мг в/в струйно до 3 раз в неделю со скоростью до 250 мг железа/мин.  • Препарат в дозах до 1000 мг вводят строго в течение более 15 мин.  • Препарат в дозах выше 1000 мг вводят строго в течение более 30 мин |  |

# **Рекомендуемый алгоритм лечения анемии у онкологических больных**



# **Фебрильная нейтропения: определение, критерии**

**Фебрильная нейтропения (ФН)** — это 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 понимают уровень нейтрофилов периферической крови≤500 клеток в мкл (0,5 х 109), 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≥38,3°C при измерении во рту или прямой кишке (соответствует≥38,1°C при измерении в подмышечной впадине), либо ***повышение температуры тела, эквивалентное≥38,0°C, 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.

# **Фебрильная нейтропения: диагностика и оценка рисков неблагоприятного развития**

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

* 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 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.*

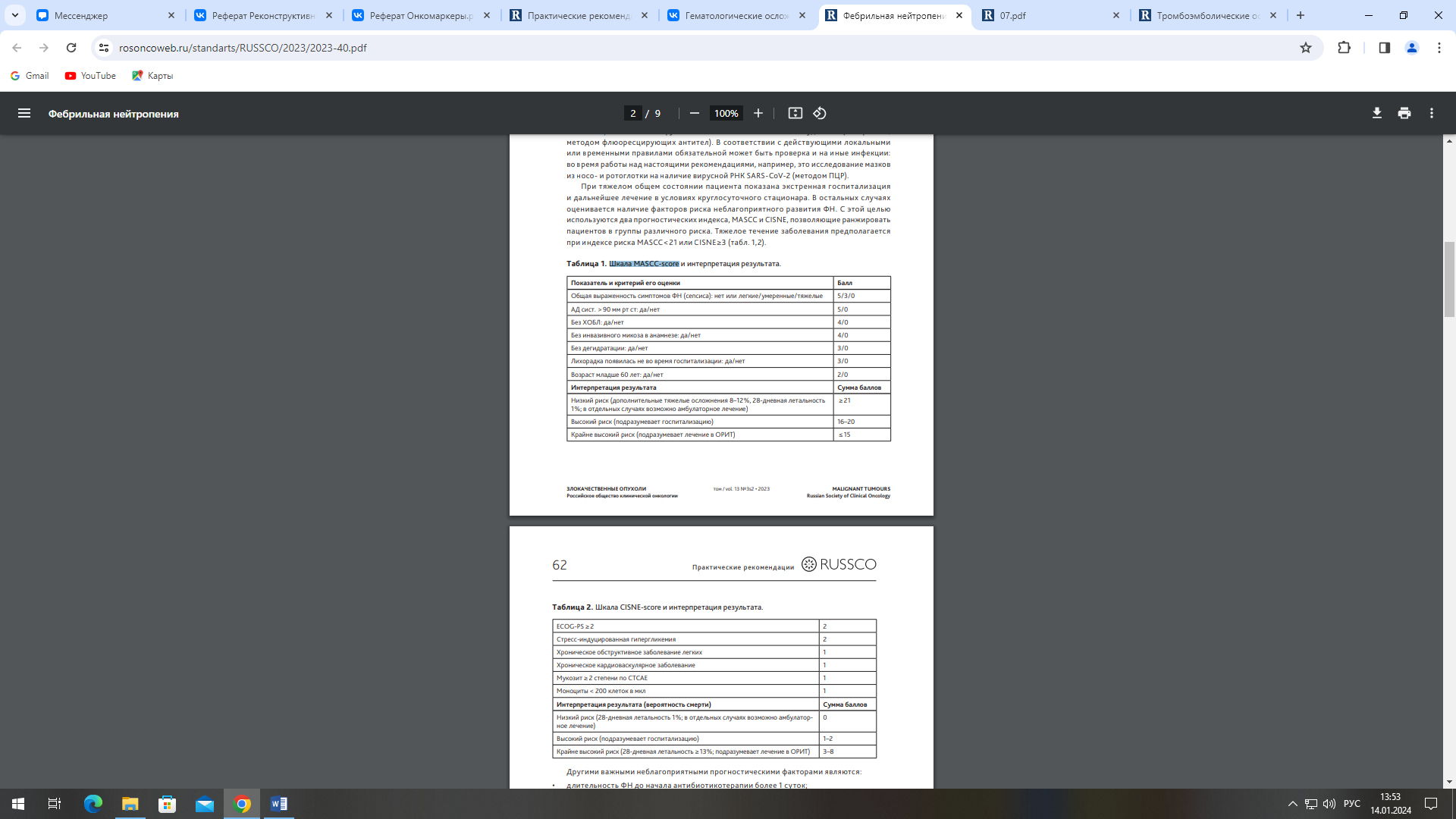
Необходимость и объем дополнительных исследований определяется врачом в соответствии с данными анамнеза, выявляемыми симптомами, доступностью отдельных методов исследования.

При наличии лабораторных возможностей, особенно в период сезонного роста заболеваемости ОРВИ, целесообразно исследование мазков из носо- и ротоглотки на вирусные антигены наиболее частых возбудителей (как правило, методом флюоресцирующих антител). В соответствии с действующими локальными или временными правилами обязательной может быть проверка и на иные инфекции: например, это исследование мазков из носо- и ротоглотки на наличие вирусной РНК SARS-CoV-2 (методом ПЦР).

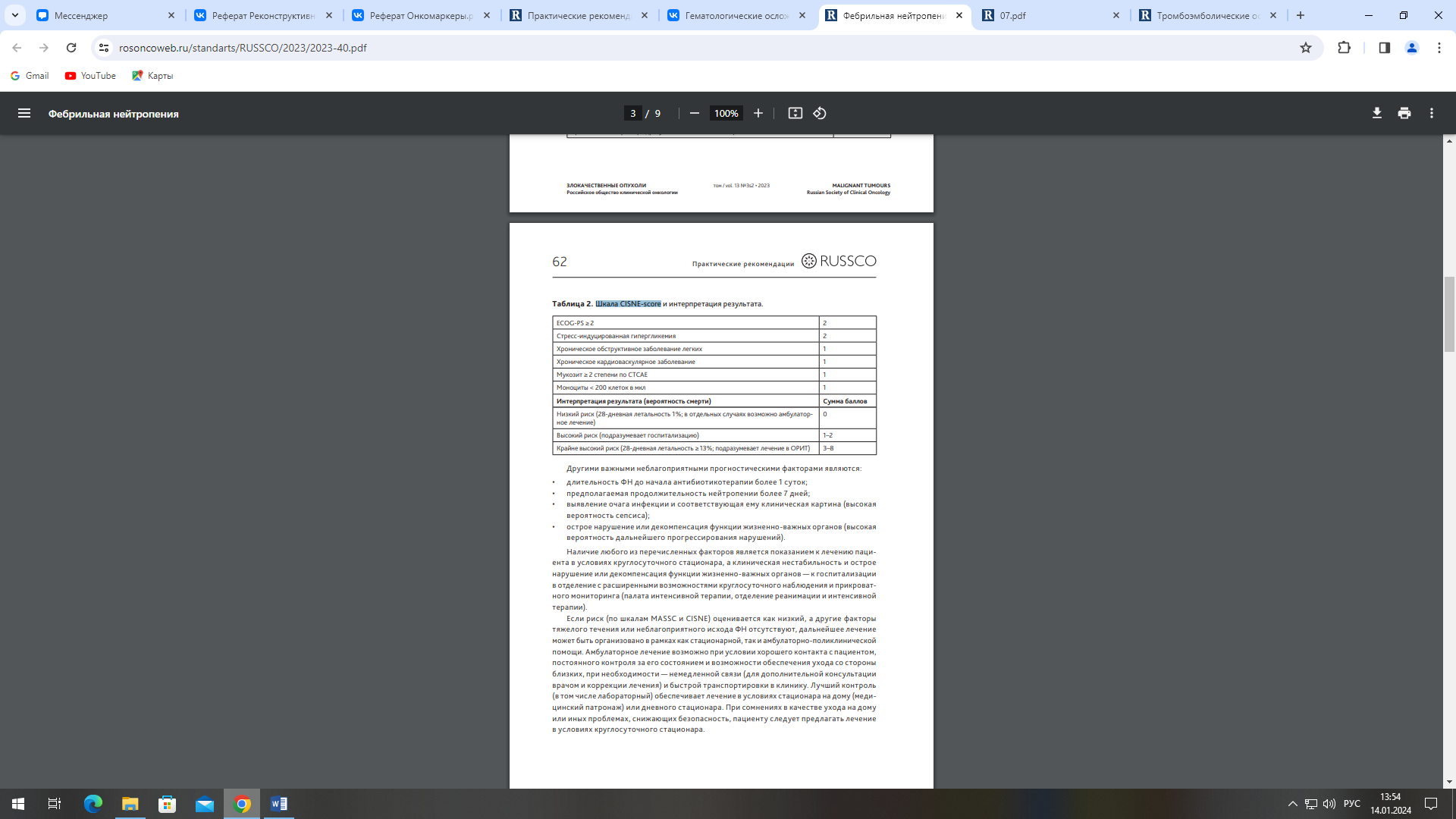
При тяжелом общем состоянии пациента показана экстренная госпитализация и дальнейшее лечение в условиях круглосуточного стационара.

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.

***Шкала MASCC-score***



***Шкала CISNE-score***



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.

# **Фебрильная нейтропения: лечение**

**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 для приема 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 или 1,0/0,25 г каждые 12 часов);
* ципрофлоксацин (по 0,75 г каждые 12 часов) и амоксициллин/клавуланат (по 0,875/0,175г 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 каждые 8 часов).

В отсутствии индивидуальных противопоказаний (например, аллергии) или применения пациентом аналогичного антибактериального средства в последние 6 недель, рекомендуется назначение бета-лактамных антибиотиков 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-лактамные 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).

*При выявлении очага инфекции предпочтительно проведение комбинированной антибиотикотерапии*: бета-лактамный 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).

# **Фебрильная нейтропения: контроль эффективности лечения**

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 клеток в мкл**.

Необходимо помнить, что выявление некоторых возбудителей требует длительного применения антибиотиков даже при полном восстановлении уровня нейтрофилов (например, 3–4 недели при инфекции кровотока, вызванной Staphylococus aureus).

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 и любого имплантированного пациенту 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.

# **Фебрильная нейтропения: применение Г-КСФ для профилактики и лечения**

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:

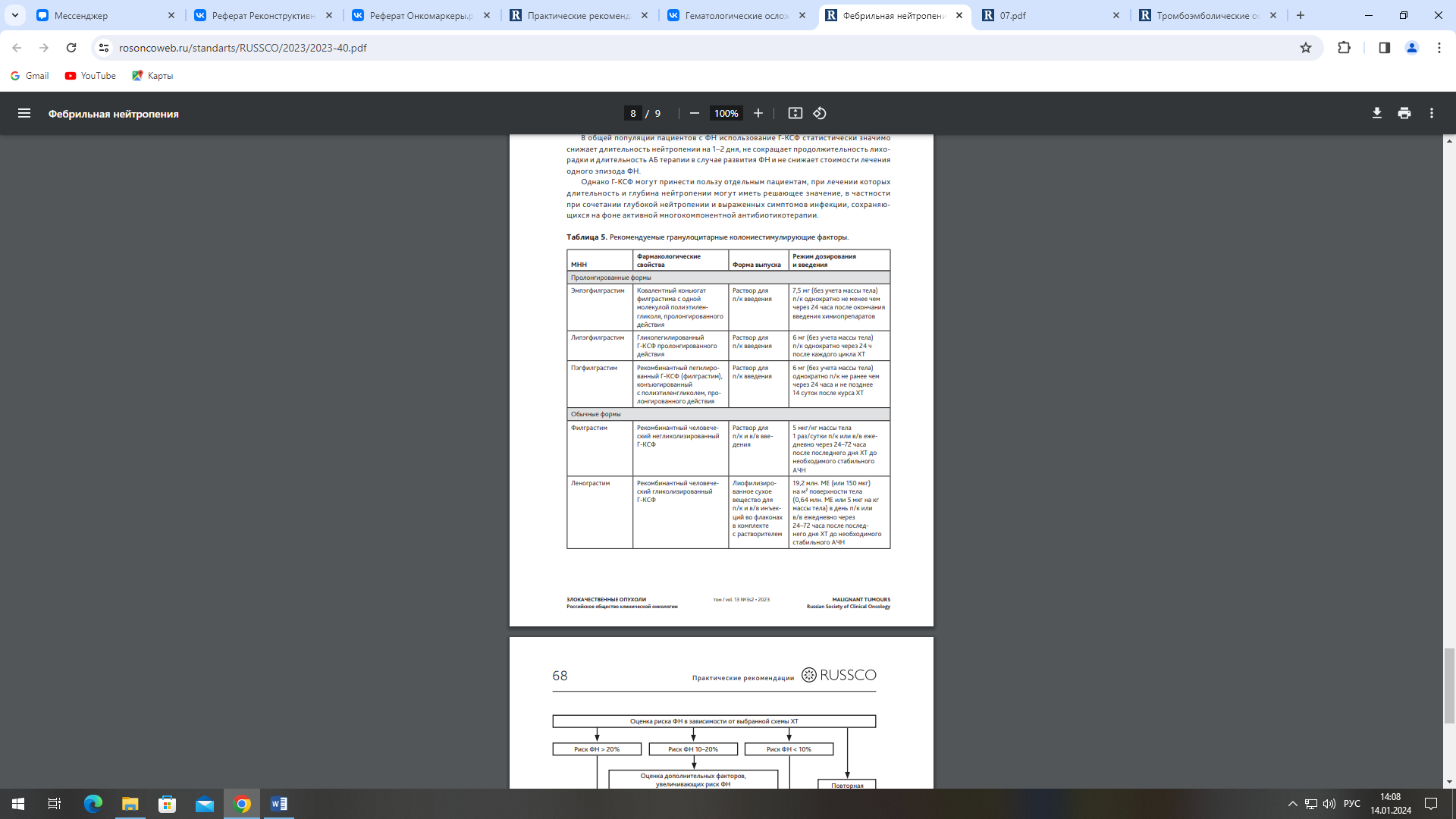
* **Г-КСФ назначается не ранее, чем через 24 часа по окончании химиотерапии**, а прекращается не позднее, чем за 48 часов до начала следующего курса;
* введение Г-КСФ продолжается ежедневно до достижения желаемого уровня нейтрофилов периферической крови (как правило, не выше 10000 кл в мкл);
* Г-КСФ не применяются для лечения афебрильной нейтропении, при осложнениях и инфекциях, не связанных с нейтропенией (например, внутрибольничная пневмония), а также не назначаются при отсутствии факторов высокого риска развития ФН.

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

* при нозологиях и режимах противоопухолевого лечения с высоким риском развития ФН (рак мочевого пузыря, РМЖ, РШМ, рак легкого, саркомы, рак яичников, опухоли яичка, рак желудка, опухоли головы и шеи);
* 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.

***Пациентам, ранее пережившим ФН***, при последующем противоопухолевом лечении профилактическое введение Г-КСФ целесообразно при более чем 10% вероятности повторного эпизода (РМЖ, РШМ, КРР, рак желудка, рак легкого, рак яичников, рак матки, рак предстательной железы), в том числе, когда по соображениям противоопухолевой эффективности, изменение протокола лечения и редукция доз противоопухолевых препаратов нежелательны.

В настоящее время в клинической практике используются Г-КСФ короткого и пролонгированного действия.



# **Тромбоэмболические осложнения: определение, факторы риска**

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) — собирательное понятие, объединяющее тромбоз поверхностных вен, тромбоз глубоких вен, венозную гангрену и тромбоэмболию легочной артерии.

ВТЭО развиваются у 10–20% онкологических больных при жизни и выявляются при аутопсии в 30–50% случаев.

У онкологических больных выделяют факторы риска развития тромботических осложнений, связанные с опухолью, с пациентом и с лечением.

1. Факторы риска, связанные с опухолью:

* локализация и гистологический тип опухоли (наиболее часто тромбозы развиваются у больных раком поджелудочной железы, желудка, легких, яичников, почек, головного мозга, при миеломе, лимфоме)
* стадия (поздняя)
* длительность заболевания (менее 3 месяцев)
* биомаркеры (высокий уровень Д-димера, фибриногена, фибрин-мономера, Р-селектина, С-реактивного белка, тканевого фактора).

1. Факторы риска, связанные с пациентом:

Клинические:

* возраст старше 40 лет
* индекс массы тела ≥ 35 кг/м2
* •постельный режим (более 3-х суток), длительное положение лежа
* ТГВ или ТЭЛА в анамнезе
* сердечная, дыхательная недостаточность
* инфаркт миокарда в анамнезе
* инсульт
* катетер в центральной вене
* беременность и ближайший послеродовый период
* контрацептивы или гормональная заместительная терапия
* сдавление вен (опухолью, гематомой и др.)
* инфекции
* варикозная болезнь

Гемостазиологические признаки гиперкоагуляции:

* фибриноген > 400 мг/мл
* Д-димер > 0,5 мкг/мл

Другие:

* количество тромбоцитов > 350 × 109/л
* количество лейкоцитов > 11 × 109/л
* гемоглобин < 100 г/л
* лечение эритропоэтином

1. Факторы риска, связанные с лечением:

* операция (открытые и эндоскопические вмешательства на органах грудной, брюшной полости и малого таза)
* химиотерапия
* лучевая терапия
* катетер-ассоциированные вмешательства (центральный, бедренный, периферический венозный катетер).

# **Тромбоэмболические осложнения: патогенез**

Опухолевые клетки способны выделять тканевой тромбопластин и опухолевый прокоагулянт (цистеиновая транспептидаза). Иммунный ответ на наличие опухоли сопровождается ростом содержания провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, интерферон гамма), способных повреждать эндотелий, снижая его противотромботические свойства.

Прогрессии тромбоза способствует цитостатическая и гормональная терапия, повреждающая как опухолевые клетки с выходом прокоагулянтных субстанций в кровоток, так и эндотелий сосудов. В значительной мере увеличивают риск тромбоза оперативные вмешательства. Да и сам по себе рост опухоли может создавать условия для тромбообразования за счет замедления кровотока при сдавлении сосудов и их инфильтрации.

Как следствие, весомая часть онкологических больных подвержена венозной тромботической болезни (тромбозы глубоких вен голени/тромбоэмболии легочной артерии).

Венозная тромботическая болезнь у больных с распространенными опухолями повышает риск смерти в течение полугода на 60% в сравнении с пациентами сходной распространенности рака, но не имеющих тромботических осложнений. Это статистически значимо снижает медиану общей выживаемости, а также увеличивает затраты, связанные с лечением. В то же время разработке эффективной противотромботической стратегии онкологических больных препятствует разнообразие факторов риска тромбообразования. Дополнительные трудности в ее реализации создают противоопухолевые воздействия (операции, химиотерапия), повышающие риск кровотечений за счет повреждения сосудов и тромбоцитопении.

C 1970-х годов в клиническую практику последовательно входят различные методы лечения и профилактики тромботических осложнений. Исторически первыми использовались антиагреганты, затем с возрастающим успехом стали применяться низкие дозы нефракционированных гепаринов (НГ) и стандартные (низкие) дозы антивитаминов К.

# **Тромбоэмболические осложнения: диагностика**

У пациентов перед хирургическим вмешательством и перед началом первого курса противоопухолевой лекарственной терапии рекомендуется проведение лабораторных тестов, минимальный объем которых включает:

* определение концентрации фибриногена
* АЧТВ
* протромбинового времени
* расширенная диагностическая панель может включать определение уровня Д-димера.

Пациентам с клиническими признаками, позволяющими заподозрить ВТЭО, при отсутствии возможности выполнить в ближайшие часы компрессионное ультразвуковое ангиосканирование рекомендуется определить уровень Д-димера. В случае нормального уровня Д-димера диагноз ВТЭО можно отвергнуть с высокой степенью вероятности. Повышение этого показателя свидетельствует о необходимости проведения ультразвукового исследования.

Больным рекомендуется выполнять ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) бассейна нижней полой вены перед операцией для выявления бессимптомных венозных тромбозов, с максимальным приближением исследования ко времени вмешательства.

Также рекомендуется выполнение УЗАС бассейна нижней полой вены в послеоперационном периоде перед активизацией больного, если профилактические мероприятия выполнялись не в полном объеме.

# **Тромбоэмболические осложнения: лечение**

При острой стадии ВТЭО рекомендуется начинать лечение с назначения НМГ или ривароксабана или апиксабана или фондапаринукса натрия или гепарина натрия.

НМГ или фондапаринукс натрия предпочтительнее НФГ в первые 5–10 дней при отсутствии тяжелых нарушений функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин и < 20 мл/мин соответственно).

***Тромболизис.*** Тромболитическая терапия (стрептокиназа, урокиназа или тканевой активатор плазминогена) используется, как правило, в случае тромбоэмболии легочной артерии. Тромбозы вен, за исключением массивного илеофеморального тромбоза, не являются показанием для данного варианта антикоагулянтной терапии.

***Начальная антикоагулятная терапия***. Антикоагулянты (НФ и НМГ) назначаются по возможности немедленно после установки диагноза тромбоза. НГ назначают 4 раза в день внутривенно или подкожно под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое должно быть выше нормы в 1,5-2,5 раза.

НМГ не требуют постоянного лабораторного контроля (за исключением подсчета числа тромбоцитов раз в 10 дней) и вводятся 1 (дальтепарин) или 2 (надропарин, эноксапарин) раза в день. Удобство назначения при сопоставимой эффективности и безопасности приводит к постепенному вытеснению нефракционированных гепаринов низкомолекулярными.

НГ могут иметь преимущество у больных с почечной недостаточностью (почечный клиренс молекулярных гепаринов), а также в тех случаях, когда высокий риск кровотечений может потребовать срочной остановки антикоагулянтной терапии. В этом случае НГ вводят путем постоянной внутривенной инфузии, которую немедленно прерывают в случае развития жизнеопасного кровотечения и вводят антидот (протамин сульфат).

***Длительная антикоагулянтная терапия***. Больные с опухолевыми заболеваниями, у которых отмечались тромбозы/тромбоэмболии, имеют крайне высокий риск рецидивов этих осложнений в течение последующих 3-6 месяцев и им часто проводят длительную антикоагулянтную терапию с целью вторичной профилактики тромбозов. При этом, как правило, назначают непрямые антикоагулянты (антивитамины К) перорально.

У пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями возможно проведение противоопухолевой лекарственной или лучевой терапии через несколько дней после начала антикоагулянтной терапии при условии положительной клинической динамики (уменьшение отека, болей).

# **Заключение**

Химиотерапия является неотъемлемым компонентом комплексного лечения больных злокачественными новообразованиями. Однако этот метод не обладает опухолевой специфичностью, поэтому воздействует также и на здоровые органы и ткани.

При этом в наибольшей степени страдает костный мозг как орган с высокой репродуктивной способностью гемопоэтических клеток. Миелотоксический эффект проявляется редукцией всех трех ростков миелопоэза (грануломоноцитарного, эритроидного, мегакариоцитарного).

Современные методы коррекции нарушений гомеостаза и управления функциями организма посредством изменения свойств, состава и объема циркулирующей крови, являются перспективными в качестве сопроводительной терапии в комплексном лечении онкологических больных.

Возможности такой терапии заключаются в изменении реологических, буферных и защитных свойств крови в необходимом для больного направлении, что позволяет снижать системное токсическое воздействие химиопрепаратов и лучевой терапии.

При наличии показаний, заместительная гемокомпонентная терапия - это обязательная часть сопроводительной терапии, являющаяся одним из надежных способов адекватной коррекции цитопенического синдрома.

# **Список литературы**

1. Портал российского общества клинической онкологии – <https://rosoncoweb.ru/>
2. Методы экстракорпоральной иммунофармакотерапии: от общей клинической к онкологической практике. / Камышов С.В. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2018. Т. 13. № 3. С. 126-131.
3. Возможности иммунокорригирующего лечения в профилактике гематологических и инфекционных осложнений химиотерапии у онкологических больных. / Гривцова Л.Ю., Ларионова В.Б., Фалалеева Н.А. // Онкогематология. 2021; 16(4):23‑30.
4. Контроль симптомов в паллиативной медицине: руководство / под ред. Г. А. Новикова; ред. Г. А. Новиков. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 272 с.