

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 госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Рецензия к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Гордесовой Натальи Владимировны на реферат ординатора первого года обучения специальности «Терапия» Дудковской Тамары Сергеевны

Тема реферата «Осложнения цитостатической терапии»

Основные оценочные критерии

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

Дата: «18» 11 2023 год

Подпись рецензента

(подпись)

Гордесова Н.В.

(ФИО рецензента)

Подпись ординатора

(подпись)

Дудковская Т.С.

(ФИО ординатора)

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

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав.кафедрой: ДМН, Профессор, Демко И.В.

Руководитель ординатуры: КМН, доцент. Мосина В.А.

РЕФЕРАТ на тему: «Осложнения цитостатической терапии.»

Выполнила: Ординатор 1 года,

Дудковская Тамара Сергеевна.

Проверила: к.м.н., доцент

Гордеева Н.В.

Красноярск, 2023

Оглавление

Актуальность.....	3
Введение.....	4
Клинические синдром цитологической болезни.....	5
Причины.....	10
Диагностика.....	10
Лечение.....	11
Список литературы.....	17

Актуальность

Цитостатическая терапия опухолей системы крови сопряжена с высоким риском развития инфекционных осложнений, частота которых составляет 80% и более, особенно на первых этапах лечения.

Основными факторами, определяющими вероятность возникновения инфекций, является глубина и длительность нейтропении после цитостатического воздействия. При снижении абсолютного числа нейтрофилов ниже $0,5-1,0 \times 10^9/\text{л}$ возрастает частота тяжелых инфекционных осложнений, увеличивается продолжительность лихорадки, длительность и объем антибиотической терапии. Частота инфекционных осложнений приближается к 100%, если глубокая нейтропения сохраняется более 5 недель. Количество нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 10 дней и более является основным пороговым значением, определяющим высокую вероятность возникновения тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови.

Кроме этого, существенное значение имеет повреждение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), наличие у больного центрального венозного катетера (ЦВК), а так же спектр и дозы используемых цитостатических препаратов. Частота возникновения и структура инфекционных осложнений не одинакова при разных заболеваниях системы крови, в разных возрастных группах, зависит от соматического статуса пациента на момент диагностики опухоли, интенсивности цитостатического воздействия и фазы заболевания.

Анализируя структуру инфекционных осложнений на фоне программной химиотерапии гемобластозов показано, что процент грибковых инфекций коррелирует с длительностью нейтропении. При увеличении длительности нейтропении (более 2-х недель) значительно увеличивается частота развития инвазивного аспергиллеза. В литературе имеется ряд работ, посвященных динамическому исследованию спектра инфекционных осложнений у больных после трансплантации костного мозга (ТКМ). В то же время отсутствуют данные по анализу структуры и эволюции инфекционных осложнений в процессе лечения опухолей системы кроветворения. Поэтому, представляется актуальным проведение клинического мониторинга инфекционных осложнений у больных с гемобластомами на разных этапах цитостатической терапии и определение их влияния на эффективность противоопухолевого лечения.

Введение

Цитостатическая болезнь — своеобразное полисиндромное заболевание, которое возникает в связи с действием на организм цитостатических факторов и характеризуется гибелью клеток, находящихся в процессе деления. Сначала поражаются клетки костного мозга, эпителиального покрова кожи и пищеварительного тракта. Кроме того, достаточно частым проявлением цитостатической болезни является поражение печени.

Причиной болезни могут быть цитостатические препараты для лечения опухоли или подавления иммунитета, ионизирующая радиация и некоторые химиопрепараты и антибиотики с цитостатическим действием.

При хорошем гематологическом контроле, заключающемся в подсчете количества лейкоцитов по крайней мере дважды в неделю, курс цитостатической терапии редко приводит к неожиданным инфекционным осложнениям агранулоцитоза.

Эпидемиология Цитостатическая болезнь часто встречается в онкогематологической практике, поскольку стремление получить необходимый лечебный эффект сопровождается различными побочными проявлениями, обусловленными токсическим влиянием используемых противоопухолевых химиопрепаратов.

Этиология и патогенез Существует тропность препаратов к той или иной клеточной линии. Винкристин токсически влияет на гранулоцито- и моноцитопозз, допан, лейкеран, дегранол, винбластин, натулан и циклофосфан — на лимфоцитопозз; сарколизин, амептерин, 6-меркаптопурин, цитарабин и дауномицин в одинаковой степени подавляют грануло- и лимфоцитопозз.

Классификация По выраженности сочетания различных клинических синдромов цитостатической болезни выделяют легкую, среднюю и тяжелую ее формы.

Примерная формулировка диагноза: Цитостатическая болезнь при остром миелобластном лейкозе вследствие применения современных программ полихимиотерапии, осложнившаяся пневмонией и сепсисом.

Клинические синдромы цитологической болезни

Клинические проявления рассматриваемой патологии определяются в первую очередь гранулоцитопенией и тромбоцитопенией (больше угнетается гранулоцитарный росток) и связанными с ними осложнениями - ангины, пневмонии, кровоточивость. Патологический процесс, помимо клеток костного мозга, затрагивает также желудочно-кишечный тракт, кожу и многие другие органы и их системы.

В развернутой картине цитостатической болезни первым обнаруживается оральный синдром - отек слизистой оболочки рта. Дальнейшая динамика орального синдрома зависит от дозы цитостатического препарата: в одних случаях отек переходит в легкий гиперкератоз - появление белесоватых наложений, вначале легко, а затем с трудом отделяемых от слизистой оболочки, а в других - при больших дозах - развивается язвенный стоматит. Иногда язвенный стоматит предшествует цитостатической гранулоцитопении и тромбоцитопении, но нередко и совпадает с ними, причем они резко отягощают его.

В гематологическом синдроме цитостатической болезни часто важную роль играет агранулоцитоз. Агранулоцитозом считается снижение уровня лейкоцитов ниже 1 тысячи в 1 мкл или уровня гранулоцитов ниже 0,75 (750) в 1 мкл.

Знание основных закономерностей нормального кроветворения позволяет понять действие разных цитостатических препаратов, уровни поражения кроветворения, обуславливающие и время наступления, и выраженность гематологического синдрома, и распространенность поражения кроветворения. Так, если поражены все 3 ростка миелопоэза, то лекарственный препарат подействовал на клетку - предшественницу миелопоэза. Чем на более ранние этапы кроветворения действует препарат, тем позже даже при больших дозах появляется изменение в крови.

Картина крови при цитостатической болезни характеризуется закономерным уменьшением числа лейкоцитов и тромбоцитов, нередко отмечается и анемия. Лейкопения выражается в снижении уровня всех клеток - гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов - и может достигать очень низких цифр - 100 и менее клеток в 1 мкл. При этом единичные гранулоциты, как правило, в крови все-таки сохраняются.

Тромбоцитопения также может быть очень глубокой - до нескольких тысяч тромбоцитов в 1 мкл. Вместе с тем различные цитостатические препараты неодинаково подавляют нормальное кроветворение в целом: циклофосфан, винкристин в терапевтических дозах мало угнетают тромбоцитопоэз в противоположность рубомицину и метотрексату.

Отсутствие гранулоцитов приводит к развитию септицемии с высоким подъемом температуры тела, появлению выраженных симптомов интоксикации, а также проливных потов без местных очагов воспаления. Одним из наиболее частых осложнений агранулоцитоза становится пневмония с очень скудной симптоматикой: сухой кашель, одышка, посинение, ограниченный участок бронхиального дыхания. В отдельных случаях и рентгенологически определить очаг воспаления в легких не удастся. Появление гранулоцитов ведет к ослаблению интоксикации, но иногда и к усилению физических признаков пневмонии.

Параллельно с агранулоцитозом развивается и тромбоцитопения, хотя нередко падение тромбоцитов до критических цифр, равно как и их подъем, опережает динамику лейкоцитов на 1-2 дня.

Понятие о критическом уровне тромбоцитов определено: опасного геморрагического синдрома при уровне тромбоцитов выше 20 тысячи (20 000) в 1 мкл обычно не развивается. Эту цифру считают условно критической. Вместе с тем у многих больных с апластической анемией уровень тромбоцитов может многие месяцы, а при аутоиммунной тромбоцитопении – годы, оставаться на более низких цифрах без выраженной кровоточивости. При цитостатической болезни кровоточивость определяется не только глубиной тромбоцитопении, но и ее продолжительностью.

Могут наблюдаться желудочно-кишечные, носовые кровотечения, кровоизлияния в мозг. На высоте болезни тромбоциты нередко снижаются до критических цифр, иногда до нуля, ретикулоциты в крови в периоде миелотоксического агранулоцитоза не определяются.

Продолжительность агранулоцитоза (панцитопении) обычно не превышает 1-2 недель. Однако при передозировке миелосана, хлорбутина, при обычных дозах сарколизина у больных с почечной недостаточностью продолжительность глубокой цитопении может быть существенно больше.

Клинические синдромы цитологической болезни

Степень тяжести	Легкая	Средняя	Тяжелая
Синдромы			
Миелотоксический	Лейкоциты $\geq 2 \cdot 10^9$ /л, миелокарициты $\geq 30 \cdot 10^9$ /л, костный мозг умеренно клеточный	Лейкоциты $\geq 0,5 \cdot 10^9$ /л, миелокарициты $\geq 10 \cdot 10^9$ /л, костный мозг беден ядродержащими элементами	Лейкоциты $\geq 0,05 \cdot 10^9$ /л. миелокарициты $\geq 3 \cdot 10^9$ /л, костный мозг крайне беден ядродержащими элементами, преобладает жировая ткань
Диспепсический, печеночный	Тошнота, эритема слизистых оболочек полости рта, печеночные пробы нормальные	Тошнота, эпизодическая рвота, единичные язвы в полости рта, проходящая диарея, нарушение микрофлоры кишечника, тимоловая проба ≥ 10 ед., билирубин ≥ 40 мкмоль/л, аминотрансфераза 300 г/л	Неукротимая рвота, язвенно-некротический стоматит, колит, диарея (более 10) раз в сутки), тимоловая проба ≥ 15 ед., билирубин ≥ 40 мкмоль/л, аминотрансфераза 500 г/л
Кардиальный	Умеренная тахикардия при физической	Тахикардия до 100 уд. в 1 мин в покое; единичные	Тахикардия в покое 100 уд. в 1 мин, многофокусная

	нагрузке	экстрасистолы, сосудистая дистония	экстрасистолия, блокады, сосудистая недостаточность
Почечный	Мочевина ≥ 9 ммоль/л, протеинурия	Цистит, лейкоцитурия; мочевина ≥ 12 ммоль/л, протеринурия, мочекислая нефропатия	Геморрагический цистит, лейкоцитурия, мочевина ≥ 20 ммоль/л, протеинурия, олигурия
Невротический	Настороженность, незначительное снижение сухожильных рефлексов	Сонливость, снижение сухожильных рефлексов, менингизм (головная боль, тошнота, $t 38^{\circ}\text{C}$), парестезии	Резкая сонливость вплоть до комы, отсутствие сухожильных рефлексов, резко выраженный менингизм (сильные головные боли, рвота, светобоязнь, $t 39^{\circ}\text{C}$), парестезии, парезы вплоть до паралича
Эндокринный	Корригируемая дисфункция яичников	Аменорея, азооспермия	Необратимое бесплодие, аменорея
Кожный	Умеренное выпадение волос, сухость кожи	Обратимая алопеция, шелушение кожи, образование везикул, зуд	Необратимая алопеция, некрозы, дерматиты
Иммунодепрессивный	Локализованные инфекции	Тяжелые обширные инфекционно- воспалительные осложнения	Тяжелые гнойно- некротические процессы, сепсис

Верификация диагноза

Цитостатическая болезнь диагностируется на основании комплекса характерных синдромов.

Кардиотоксичность цитостатиков.

Цитотоксичная химиотерапия, особенно антрациклинами (доксорубицин, даунорубицин) и реже циклофосфамидом, иногда приводит к острой и поздней кардиотоксичности. В важнейшее клиническое проявление антрациклиновой кардиотоксичности — сердечная недостаточность в результате зависимой от дозы кардиомиопатии. Повышенный риск отмечен у пациентов с фоновой коронарной, сосудистой или миокардиальной болезнью, гипертонзией, электронестабильностью сердца или предшествовавшей дозой доксорубицина >450 мг/м².

Кардиотоксичность доксорубина зависит от дозы и обычно проявляется, когда накопленная доза превышает 500 мг/м². Hale и Lewis предлагают минимальное время его вливания 1 ч с периодическим электрокардиографическим и эхокардиографическим мониторингом после процедуры.

Опубликованы рекомендации по наблюдению таких пациентов. Кардиологические изменения, вызванные противоопухолевой терапией, могут прогрессировать в течение 1 года — 15 лет после окончания лечения, приводя к функциональным нарушениям (электрокардиографически выявляемые аномалии постнагрузки и сократимости левого желудочка), которые сначала часто бессимптомны.

По-видимому, у нормальных детей, получавших средние дозы антрациклинов, также можно обнаружить изменения функции миокарда, не определяемые эхокардиографией в состоянии покоя. Сердечная функция иногда продолжает ухудшаться и после отмены доксорубина. Окончательно оценить риск развития застойной сердечной недостаточности позволяет только биопсия эндомиокарда.

Интоксикация легких цитостатиками.

Во всех группах цитотоксичных средств есть вещества, по-видимому, индуцирующие патологию легких, влияя на их паренхиму или сосуды (эмболизация). К факторам, сочетающимся с повышенным риском лекарственного пневмонита, относятся высокая суммарная доза, пожилой возраст, кислородотерапия (при использовании блеомицина, циклофосамида, митомицина, производных нитрозомочевины), одновременная или предшествовавшая лучевая терапия легких, применение высокотоксичных химиотерапевтических комбинаций и болезнь легких в анамнезе.

Клиническая картина.

Лекарственная интоксикация легких чаще всего приводит к одышке; в течение недель - месяцев развиваются непродуктивный кашель, утомляемость и плохое самочувствие. Аллергическое лекарственное поражение легких проявляется в течение считанных часов. Часто наблюдаются лихорадка, боль в груди и хрипы. Хотя на рентгенограмме обычно виден базиллярный или диффузный сетчато-узловатый рисунок, а физиологически заметна рестриктивная дыхательная недостаточность с пониженной диффузионной способностью, для окончательного диагноза необходима биопсия легких.

Блеомицин. Опасная для жизни интоксикация легких блеомицином может быть в значительной степени излечена высокими дозами кортикостероидов (до 80 мг преднизолонa ежедневно в течение 10 суток с постепенным снижением дозы и азатиоприна (150 мг/сут).

Поражение сосудов цитостатиками.

Противоопухолевые средства могут вызывать различные сосудистые расстройства — от бессимптомного повреждения артерий до летального тромботического микроангиопатического синдрома. Последний встречается после лечения цисплатином, блеомицином или алкалоидом барвинка.

Поражение цитостатиками печени.

Противоопухолевые антагонисты андрогеновых рецепторов включают 2 класса средств: стероидные и нестероидные антиандрогены. К поражениям печени, наблюдаемым при использовании этих средств, относятся гепатит (цитотоксический и холестатический) и молниеносная печеночная недостаточность.

Влияние пути введения цитостатика на его токсичность.

Экстравазация.

Под экстравазацией цитотоксичных средств мы понимаем случайное попадание (например, просачивание) этих веществ в околососудистое и подкожное пространство во время, и после их введения в сосуды. При внутривенной химиотерапии 2—5 % всех отрицательных реакций приходится на долю местного раздражения тканей.

Введение цитостатиков нарывного действия.

Следующие правила введения средств с потенциальным нарывным действием предложили Doll и соавт.:

1. Вводить медикамент согласно рекомендациям изготовителя.
2. По возможности вводить потенциально нарывное средство через центральный сосуд. Это особенно важно, если назначено непрерывное вливание, а периферический участок введения невозможно непрерывно контролировать.
3. Чтобы обеспечить проходимость периферического сосуда, лучше всего вводить средство через свежеставленный катетер. Избегайте участков на тыльной стороне ладони и вблизи суставов, так как в них выше риск стойкого поражения из-за близости артерий и сухожилий.
4. Вводите нарывное средство медленно через боковое ответвление катетера с текущим в вену совместимым раствором.
5. Непрерывно следите, нет ли покраснения или опухания периферического участка введения.
6. Проверяйте проходимость вены в месте введения путем аспирации оттекающей крови перед вливанием нарывного средства и каждые 2—3 мин в разные периоды вливания.
7. Просите пациента сообщать о жжении или боли в месте вливания. Некоторые специалисты рекомендуют откладывать введение противорвотных средств до завершения процедуры. Эти средства часто обладают седативными свойствами, и в результате пациент слабо реагирует на неприятные ощущения.
8. Ни в коем случае не спешите. Вводите медикамент медленно, давая ему разбавляться совместимым раствором и пристально наблюдая за местом инъекции.
9. Подробно записывайте ход процедуры, описывая место введения, его состояние, скорость введения, проверку проходимости сосуда, реакцию пациента.

Лекарства, вызывающие местную интоксикацию в результате экстравазации. Средства, вызывающие местную интоксикацию, можно разделить на раздражающие и нарывные. Местное раздражение приводит либо к боли в месте инъекции, либо к воспалительной реакции вдоль вены. Нарывное действие выражается в образовании волдырей или явном изъязвлении. Чаще всего некроз при экстравазации бывает вызван доксорубицином. В таблицах ниже цитотоксичные средства разделены на группы в зависимости от последствий их экстравазации и представлены нарывные химиотерапевтические средства и рекомендуемые для них антидоты.

Причины

Спровоцировать сокращение ЧСС в детском возрасте могут самые разные факторы: неврологические, органические, физиологические, токсические и т.п.

В число неврологических входят:

- внутричерепная гипертензия;
- нейроинфекции;
- новообразования головного мозга;
- вегетососудистая дистония;
- неврозы.

Органическими причинами развития брадиаритмии у детей могут стать:

- кардиомиопатия;
- врожденные пороки развития сердца и легких;
- инфекционный миокардит;
- коронарная недостаточность;
- перикардит;
- тампонада сердца;
- опухоли сердца и околосердечных структур.

Токсическими факторами являются:

- отравление металлами, медикаментами, алкоголем;
- пищевые отравления;
- интоксикация на фоне вирусных и бактериальных инфекций (туберкулеза, брюшного тифа, даже ОРВИ тяжелого течения);
- сепсис.

У некоторых детей, особенно младшего возраста, брадиаритмия может возникнуть на фоне переохлаждения и снижения температуры тела. Другими физиологическими причинами могут стать:

- интенсивные физические нагрузки;
- повышенная активность блуждающего нерва;
- гормональные изменения в организме в период полового созревания;
- сильное волнение, страх.

Некоторые специалисты полагают, что определенную роль играет генетическая предрасположенность. Факторами риска считаются заболевания щитовидной железы, гипопаратиреоз, метаболические нарушения, хронические патологии ЖКТ.

Диагностика

Обследование включает в себя рутинные методы (опрос, сбор анамнеза, оценка жалоб) и физикальный осмотр (аускультация легких и сердца, измерение ЧСС, давления и других жизненных показателей), а также лабораторно-инструментальный комплекс исследований.

В него с учетом текущего состояния входят:

- общий анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой

- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, мочевая кислота, общий белок, СРБ, ионограмма)
- электрокардиография;
- эхокардиография;
- магнитно-резонансная или компьютерная томография;

Проводится оценка неврологического статуса. По мере необходимости назначаются консультации узких специалистов: эндокринологов, инфекционистов, генетиков, иммунологов и т.п.

Лечение

Для предупреждения инфекционных осложнений цитостатической болезни сразу при падении гранулоцитов и тромбоцитов до критического уровня больных госпитализируют в специальный изолятор.

Палату – изолятор. Пол, стены, оборудование палаты ежедневно протирают антисептическим раствором (диацид, роккал или 1%-ный раствор хлорамина). Больного ежедневно переодевают в стерильное белье и меняют белье на постели, ежедневно его обмывают (или обтирают, если состояние тяжелое) антисептическим раствором. Персонал должен входить в палату в масках, бахилах и шапочках, предварительно вымыв руки антисептическим раствором. Содержание больных с агранулоцитозом в асептическом изоляторе с ультрафиолетовыми лампами приблизительно в 10 раз снижает частоту инфекций верхних дыхательных путей и легких.

Система противоинфекционных мероприятий включает не только борьбу с внешней инфекцией, но и подавление патогенной и условно патогенной внутренней флоры. Прежде всего это лечение пищеварительного тракта с использованием антибиотиков, не подвергающихся абсорбции. Они входят в состав программы интенсивной терапии острых лейкозов, хронического миелолейкоза, ведения больных, которым трансплантируется костный мозг. Для лечения желудочно-кишечного тракта эффективен бисептол (суточная доза составляет 3 г в 3 приема). При современной программной терапии острого лейкоза он позволил повысить число улучшений при нелимфобластных формах до 68%.

Эффективной оказывается даже частичная санация желудочно-кишечного тракта, рассчитанная на подавление грам-отрицательной аэробной флоры (кишечная палочка, синегнойная палочка) и грибов и не направленная против анаэробов. Для этой цели используются следующие схемы: бисептол по 3 г/сут, полимиксин В по 0,4 г/сут и амфотерицин В по 2 г/сут; налидиксовая кислота по 100 мг/кг в день, полимиксин В по 10 мг/кг в день и амфотерицин В по 2 г/сут.

Больным с агранулоцитозом назначают щадящую диету без консервированных продуктов и избытка клетчатки, а также блюд, ранее провоцировавших диспепсию у данного больного. Не следует назначать рацион с высокой энергетической ценностью, вполне достаточно 2000 ккал. В целях полного очищения желудочно-кишечного тракта от флоры пища стерилизуется в скороварках, при частичной санации необходимости в этом нет.

При повышении температуры до 38-39°C или обнаружении очагов инфекции: пневмония, инфильтраты в мягких тканях, энтерит - необходимо тщательно определить размеры очага

инфекции, взять отделяемое из него для посева, начать ежедневные посевы крови и мочи; сделать рентгенограмму грудной клетки и в тот же день начать лечение антибиотиками широкого спектра, нистатином (до 6-10 млн ЕД/сут).

В период агранулоцитоза, как и при глубокой тромбоцитопении, подкожные и внутримышечные инъекции отменяют, все препараты вводят внутривенно или внутрь.

При высокой температуре до выявления возбудителей инфекционного процесса либо очага инфекции, что является проявлением септицемии, проводят лечение антибактериальными препаратами, обладающими широким спектром действия.

Антибактериальные препараты вводятся внутривенно за 2-3 инъекции. В случае точной идентификации возбудителя инфекционного процесса антибиотикотерапия становится строго определенной: вводят комбинацию тех антибактериальных препаратов, которые обладают эффективностью в отношении именно этой патогенной флоры.

При синегнойном сепсисе используют гентамицин (240 мг/сут) с карбенициллином до 30 г/сут. Вместо гентамицина можно применять самостоятельно или в сочетании с карбенициллином тобрамицин по 80 мг 2-3 раза в сутки внутривенно, или амикацин по 150 мг 2-3 раза в сутки внутривенно, или диоксидин по 10 мг 2-3 раза в сутки внутривенно капельно.

При стафилококковом сепсисе вводят линкомицин; при пневмококковом - пенициллин в максимальных дозах.

Посевы крови и мочи производят ежедневно. Очаг инфекции в мягких тканях наряду с общей антибиотикотерапией требует хирургического вмешательства, необходима ежедневная обработка раны при соблюдении всех правил асептики и повторных посевах отделяемого из раны.

При развитии некротической энтеропатии немедленно назначается полное голодание. К этому назначению необходимо относиться как к важнейшему компоненту терапии этой патологии: с того момента, как в практику лечения некротической энтеропатии был введен голод, смертельных исходов этой некогда крайне опасной патологии практически не стало. Если даже дежурный врач оценил процесс недостаточно точно и назначил полное голодание при повышении температуры, не связанной с некротической энтеропатией, или принял за нее боли в животе, обусловленные внекишечной патологией, никакого вреда больному 1-2-дневное голодание принести не может. Напротив, опоздание с назначением полного голодания может способствовать быстрому прогрессированию деструктивного процесса в желудочно-кишечном тракте. Голодание должно быть полным: ни соки, ни минеральные воды, ни чай не допустимы. Больному разрешают пить лишь кипяченую воду. Важно, чтобы вода не имела никакого вкуса, чтобы ничто не провоцировало желудочную, панкреатическую секрецию и отделение желчи. Ни холод, ни грелки на живот не используют. Никакие медикаменты внутрь в период голода не назначают, все препараты вводят только внутривенно.

Обычно уже через несколько часов голодания у больных наблюдается уменьшение болей в животе и урежение позывов при поносе. Само по себе начало некротической энтеропатии почти всегда сопровождается отсутствием аппетита, поэтому назначение голодания не вызывает тягостных ощущений у больных. Длительность голодания ограничивается временем прекращения всех симптомов некротической энтеропатии и обычно не превышает 7-10 дней. В некоторых случаях больные голодают около месяца.

Выход из голодания занимает приблизительно такое же время, как и сам период голодания; день за днем понемногу увеличивают сначала частоту приемов пищи, затем ее объем и наконец - энергетическую ценность. В первые дни дают только 300-400 мл воды и сыворотки от простокваши, а также 50-100 г творога или овсяной каши в 2-3 приема. Постепенно количество каши увеличивают, дают гречневую, манную, добавляют сырую капусту и морковь в виде салата, белковый омлет, простоквашу. Позже других блюд добавляют мясные, сначала фрикадельки, паровые котлеты. В последнюю очередь больному разрешают есть хлеб.

В случае некротических изменений в глотке, изъязвлений на слизистой оболочке рта стоматолог или отоларинголог должны ежедневно обрабатывать слизистые оболочки в следующем порядке: взятие мазков на посев, гигиеническое орошение или ополаскивание слизистых оболочек ротоглотки с использованием раствора перекиси водорода, полоскание рта и зева раствором грамицидина раз в сутки (5 мл препарата растворяют в 500 мл воды или 0,5%-ном растворе новокаина), смазывание изъязвлений облепиховым маслом, спиртовой вытяжкой прополиса или другим бактерицидным и дубящим веществом, полоскание свежим яблочным соком. В случае появления молочницы на слизистой оболочке рта применяют полоскания с гидрокарбонатом натрия и леворином, смазывают слизистую оболочку бурой с глицерином и нистатиновой мазью.

Одной из очень частых локализаций инфекции бывает промежность, прежде всего область заднего прохода. Для профилактики инфекции в этой области, где нередко в условиях гранулоцитопении нарушается целостность слизистой оболочки, необходимо ежедневное подмывание больного с мылом. В случае развития инфекции на раневую поверхность после промывания раствором фурацилина или слабым раствором грамицидина (5 мл грамицидина на 1000 мл воды) накладывают повязку с мазью Вишневского. Целесообразно вводить свечи с левомецетином. Для обезболивания применяют мазь с календулой, вводят в прямую кишку свечи с анестезином: в этом случае следует добиваться стула с помощью слабительных (ревень, растительное масло, сенна), но ни в коем случае не с помощью клизмы.

Лечение компонентами крови

Для борьбы с осложнениями цитостатической болезни - тромбоцитопеническим геморрагическим синдромом и агранулоцитозом - используют переливания компонентов крови (тромбоциты и лейкоциты).

Показанием к переливанию тромбоцитов служит глубокая (менее 20 000 в 1 мкл) тромбоцитопения миелотоксического происхождения с кровоизлияниями на кожных покровах лица, верхней половины туловища, а также локальными висцеральными кровотечениями (пищеварительный тракт, матка, мочевого пузыря). Обнаружение кровоизлияний на глазном дне, указывающее на риск церебрального кровоизлияния, требует экстренного переливания тромбоцитной массы.

Профилактические переливания тромбоцитов необходимы при проведении курсов цитостатической терапии, начатых или продолжаемых в условиях глубокой тромбоцитопении.

Операции, даже небольшие (удаление зуба, вскрытие инфицированной гематомы), не говоря уже о полостных (ушивание прободной язвы кишечника при некротической энтеропатии), у больных со спонтанной кровоточивостью, обусловленной недостаточным

образованием тромбоцитов, являются прямым показанием к переливанию донорских тромбоцитов до операции и в ближайшем послеоперационном периоде.

При жизненно опасных кровотечениях вследствие ДВС-синдрома и тромбоцитопении тромбоциты необходимо вводить при продолжающейся терапии гепарином и контрикалом, вливаниях свежемороженой плазмы под тщательным коагулологическим контролем.

Низкий уровень тромбоцитов у больных без спонтанной кровоточивости или сопровождающийся появлением кровоизлияний преимущественно на коже нижних конечностей не служит показанием к введению тромбоцитов, так как риск изоиммунизации при их переливании в таких состояниях выше риска тромбоцитопенических осложнений.

Известно, что тромбоциты, полученные от одного донора, эффективнее тромбоцитов, полученных от нескольких доноров. Если эффективная доза концентрата тромбоцитов полученного от многих доноров (часто 6-8), составляет 0,7 на 10 кг массы тела, то для концентрата тромбоцитов, полученного от одного донора, она составляет 0,5 на 10 кг массы тела реципиента. Посттрансфузионный уровень тромбоцитов у реципиентов при переливании полидонорского концентрата тромбоцитов всегда ниже, чем при введении монодонорского концентрата.

Кроме этого метода, для получения терапевтической дозы концентрата тромбоцитов с успехом применяются прерывистый тромбоцитаферез на распространенных рефрижераторных центрифугах. Кровь забирают в пластиковые мешки-контейнеры. Прерывистый тромбоцитаферез при меньших экономических затратах по сравнению с тромбоцитаферезом на сепараторе обеспечивает получение примерно такого же количества тромбоцитов с полной безопасностью и лучшей переносимостью донорами.

Единица тромбоцитарной массы - это количество тромбоцитов, получаемых из 400-500 мл донорской крови, обычно 0,5-0,9 тромбоцитов. Как показывает опыт различных авторов, лечебную дозу составляют 4-4,5 Ед тромбоцитарной массы, полученной от одного донора. Эффективность заместительной терапии тромбоцитами определяют по прекращению кровоточивости, приросту числа тромбоцитов у реципиентов через 1 и 24 ч после переливания.

Переливание 3-3,5 тромбоцитов, полученных от одного донора, больным с тяжелым тромбоцитопеническим геморрагическим синдромом сопровождается, как правило, повышением уровня тромбоцитов в крови реципиента выше 2 в 1 мкл. Непосредственно после введения терапевтической дозы тромбоцитов купируются спонтанные геморрагии в кожу и слизистые оболочки, становятся возможными полостные операции.

При носовых кровотечениях через 8-10 ч после введения тромбоцитов отпадает необходимость в тампонаде.

При тромбоцитопеническом локальном кровотечении (маточном, желудочно-кишечном) после переливания 4-4,5 ЕД тромбоцитарной массы нередко останавливается кровотечение без существенного увеличения количества циркулирующих тромбоцитов, что можно объяснить их быстрым потреблением.

Повышение посттрансфузионного уровня тромбоцитов зависит не только от тяжести геморрагического синдрома, но и от глубины тромбоцитопении (чем выраженнее тромбоцитопения, тем меньше и непродолжительнее прирост тромбоцитов после переливания), спленомегалии (увеличенная селезенка секвестрирует до 30% переливаемых тромбоцитов), иммунизации реципиента. Инфекция существенно снижает эффективность переливания тромбоцитов.

Гемостатический эффект может сохраняться 2-7 дней; уровень тромбоцитов постепенно снижается. Показанием к повторному введению тромбоцитов служит рецидив кровоточивости. При необходимости длительных многократных переливаний тромбомассы показан подбор пары «донор - реципиент» с учетом антигенов системы HLA. Таких доноров быстрее можно найти среди братьев и сестер реципиента. Для единичных или неотложных переливаний вполне достаточно совместимости донора и реципиента по антигенным системам ABO и резус.

Отсутствие гемостатического эффекта и прироста числа циркулирующих тромбоцитов при достаточной дозе переливаемой тромбоцитарной массы косвенно указывает на появление изоантител к донорским тромбоцитам. Иммунизация может быть вызвана предшествующими переливаниями цельной крови или ее компонентов. При этом переливание тромбоцитов часто сопровождается трансфузионными реакциями (гипертермия, озноб, крапивница), при которых показаны антигистаминные препараты.

Переливание лейкоцитарной массы. Вследствие интенсификации химиотерапии гемобластозов инфекции стали основной причиной смерти больных. Доказана прямая связь между глубиной и длительностью гранулоцитопении и развитием инфекционных осложнений, некротической энтеропатии и септицемии в частности. Переливание лейкоцитарной массы дает время для проведения достаточной цитостатической терапии, позволяет избежать инфекционных осложнений или облегчить их до восстановления собственного костномозгового кроветворения.

Исследование кинетики гранулоцитов показало, что в течение суток у здорового человека гранулоциты дважды обмениваются на новые. Суточная продукция нейтрофилов в костном мозге составляет от 5 до 1 . В условиях инфекции потребность организма в гранулоцитах резко возрастает. Теоретически лечебная доза донорских лейкоцитов должна приближаться к суточной костномозговой продукции этих клеток. Однако даже самые современные методы получения гранулоцитов на различных сепараторах крови дают за процедуру не более 10-50% этого количества от одного донора. Сегодня лечебной дозой концентрата лейкоцитов считается 10-15 10^9 /м² поверхности тела, при этом не менее 50-60% этого количества должны составлять гранулоциты.

Современные пути получения необходимых количеств гранулоцитов от одного донора следующие: лейкоцитаферез на сепараторах непрерывного или прерывистого центрифугирования потока крови; фильтрационный лейкоцитаферез и прерывистый лейкоцитаферез в пластиковых контейнерах. Реже берут гранулоциты у больных хроническим миелолейкозом.

Малоэффективной оказалась лейкоцитарная масса, получаемая из отстоя крови нескольких доноров. Необходимость, как правило, многократного переливания лейкоцитов усугубляет недостатки данного метода получения лейкоцитов. Фильтрационный лейкоцитаферез повреждает гранулоциты, что сопровождается снижением их функциональной активности.

Основным показанием к переливанию гранулоцитов является гранулоцитопения менее 500 в 1 мкл у больных лейкозами и апластической анемией, сопровождающаяся развитием инфекции (септицемии), которая не контролируется интенсивной антибиотикотерапией в течение 48 ч. Возможны профилактические переливания лейкоцитов при депрессии кроветворения.

Критериями эффективности перелитой лейкоцитной массы служат уменьшение симптомов инфекции, уменьшение или исчезновение лихорадки, в меньшей степени - увеличение количества лейкоцитов в крови реципиента через 1 и 24 ч после переливания. Оценивая клинический эффект переливания лейкоцитной массы, следует иметь в виду, что в отличие от переливания тромбоцитной массы непосредственного увеличения количества лейкоцитов в крови реципиентов, как правило, не наблюдается. По-видимому, перелитые лейкоциты фиксируются в тканях. Повышение уровня лейкоцитов через несколько дней после переливания может быть обусловлено восстановлением собственного лейкопоза, и его более раннее обнаружение связано с купированием септического процесса и уменьшением тем самым потребления в тканях собственных гранулоцитов больного.

Установлена зависимость эффективности лейкоцитной массы от частоты трансфузий и дозы перелитых клеток. Несомненный клинический эффект можно получить лишь при многократном (не менее 4-5 раз во время одного инфекционного эпизода) введении лейкоцитов с интервалом между переливаниями 1-2 дня.

Клиническая эффективность переливаний лейкоцитной массы зависит от совместимости и иммунизации по антигенам системы HLA.

Список литературы

1. Клясова Г.А., Блохина Е. В., Грачева А.Н., Кравченко С.К., Паровичникова Е.Н., Галстян Г. М. Результаты лечения кандидемии у больных опухолями системы крови. Терапевтический архив, 2013.-№ 11.- стр. 47-53
2. Клясова Г.А., Сперанская Л.Л., Миронова А.В., Масчан А.А. и др. Возбудители сепсиса у иммунокомпроментированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования). Гематология и трансфузиология – 2007. - №1 – С.1 - 8
3. Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г., Давидян Ю.Р. и др. Итоги лечения острых лимфобластных лейкозов взрослых по протоколу ОЛЛ-2005 как основа для новых исследований. Терапевтический архив 2009; 81(7): 8--15
4. Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г., Клясова Г.А. и др. Токсичность различных протоколов лечения острых миелоидных лейкозов взрослых: результаты четырех Российских многоцентровых исследований. Терапевтический архив 2010; 7: 5--11
5. Поддубная И.В., Ларионова В.Б., Бабичева Л.Г. Инфекции у больных гемобластозами. В книге «Инфекции в онкологии». М, Практическая медицина, 2009, с. 379-401
6. Румянцев А.Г., А.А. Масчан, Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. Руководство для врачей. – М.: «Медпрактика - М», - 2009.- С.242-280
7. Соколов А.Н., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Легочные осложнения у больных с гематологическими заболеваниями. Глава из книги Респираторная медицина. Том 2. Руководство под ред. А.Г. Чучалина. Москва, изд. Группа Гэотар – медиа, 2007. Раздел Респираторные проявления внелегочных заболеваний. Стр. 605-619.)