

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-31-37

Цитирование: Юнаев Г.С., Курмуков И.А. Исходы лечения фебрильной нейтропении, осложнившейся развитием критического состояния. Злокачественные опухоли. 2019;9 (3): 31-37

ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ, ОСЛОЖНИВШЕЙСЯ РАЗВИТИЕМ КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

Г.С. Юнаев, И.А. Курмуков

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме:

Цели исследования. Установить спектр осложнений фебрильной нейтропении (ФН), ставших причиной критического состояния у пациентов, получивших противоопухолевую терапию, и оценить непосредственные результаты (исходы) интенсивной терапии.

Материалы и методы. Проведено наблюдательное одноцентровое исследование 103 пациентов с постцитостатической ФН, осложнившейся развитием критического состояния. Критерии отбора: противоопухолевая терапия менее чем за 29 суток до поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), осложнившаяся ФН; критическое состояние при поступлении или его развитие в первые 24 часа лечения в ОРИТ; возраст старше 16 лет. Фиксировали: демографические показатели; показатели витальных функций и результаты исследований в первые сутки лечения, необходимые для оценки тяжести нежелательных явлений в соответствии с Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (CTCAE v5.0), критериями синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) и тяжести состояния по шкале последовательной оценки органных нарушений (SOFA); 30-дневную летальность и дату последующего противоопухолевого лечения.

Результаты. Из 5114 поступлений 3608 пациентов исследованию соответствовало 114, все необходимые данные получены по 103 пациентам. Две трети составили пациенты с солидными опухолями. Время от начала курса химиотерапии до развития критического состояния составило $12,64 \pm 5,61$ суток. В 96% случаев поводом для госпитализации было предположение о системной инфекции, вызвавшей органное расстройство. Фактически, инфекция была причиной развития критического состояния лишь в 48,5% случаев. Госпитальная летальность составила 31%; более 70% выживших пациентов продолжили противоопухолевое лечение.

Заключение. Сложность терапии онкологических пациентов, критическое состояние которых обусловлено лекарственно-индуцированными ФН и органной недостаточностью, связана, в том числе, с необходимостью дифференцировать причину органных нарушений, которые далеко не всегда являются следствием инфекции и сепсисом в его современном понимании. Доступность интенсивной терапии обеспечивает высокую непосредственную выживаемость и возможность дальнейшего проведения необходимого противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: фебрильная нейтропения; критерии сепсиса; неотложные состояния в онкологии; осложнения противоопухолевой терапии

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухолевые заболевания стали второй основной причиной смерти в мире; при этом и количество онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лекарственное лечение, и продолжительность жизни увеличиваются практически одновременно [1, 2]. Наиболее серьезным осложнением противоопухолевого лекарственного лечения является фебрильная нейтропения (ФН), то есть развитие лихорадки (с повышением температуры тела выше $38,3^{\circ}\text{C}$ либо двумя последовательными эпизодами повышения температуры тела выше 38°C в течение 2 часов) у пациентов

со снижением абсолютного числа нейтрофилов менее $0,5 \times 10^3$ в мкл [3]. Благодаря целенаправленной профилактики и ранней терапии результаты лечения ФН, связанной с проведением цитостатической противоопухолевой терапии, в последние годы значительно улучшились; большая часть пациентов успешно лечится амбулаторно. Однако в некоторых случаях не удается избежать тяжелых осложнений, требующих проведения интенсивной и ресурсоемкой терапии и ухудшающих непосредственный и отдаленный исход. В целом атрибутивная летальность при ФН составляет от 4 до 10% и связана с ее осложненным течением [3–7]. Большинство стандартных схем химиотерапии солидных опухолей ассоциированы с 6–8

Собственные исследования

днями нейтропении; ФН наблюдается приблизительно у 8 из 1000 пациентов, получающих противоопухолевое лекарственное лечение; осложненное течение отмечается в 20–30% случаев ФН [3]. Цель данного анализа состоит в определении спектра осложнений ФН, ставших причиной госпитализации пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), замещения или протезирования жизненно-важных функций, реанимационных мероприятий, а также оценка непосредственных результатов интенсивной терапии (исходов) пациентов с этими расстройствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данные, необходимые для настоящего исследования, получены из информационной системы отделения реанимации и интенсивной терапии ИНТЕРИС [8], которая ведется в терапевтическом ОРИТ нашего института с 2006 года по настоящее время. Дополнительные сведения были получены в архиве ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» МЗ РФ и архиве научно-консультативного отделения НИИ Клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова. Все полученные данные были занесены в специально созданную для этого электронную базу данных.

Критериями отбора пациентов были:

- 1) противоопухолевая терапия в предшествовавшие поступлению в ОРИТ 28 суток
- 2) фебрильная нейтропения после последнего курса противоопухолевого лечения
- 3) критическое состояние (то есть тяжелое декомпенсированное расстройство жизненно важных органов и систем, требующее проведения мер специальной коррекции) при поступлении или развитие такого состояния в течение первых 24 часов пребывания в ОРИТ.

В анализ включены пациенты старше 16 лет. Повторное поступление пациента в срок менее 30 суток не рассматривалось.

Фиксировали: демографические показатели; статус общего состояния пациента ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [9]; сроки развития ФН после проведенного курса химиотерапии (ХТ) и полученное по этому поводу лечение; основные показатели витальных функций и результаты инструментальных и лабораторных исследований в первые сутки лечения в ОРИТ, необходимые для оценки тяжести нежелательных явлений по критериям CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0) [10], тяжести состояния по шкале последовательной оценки органных нарушений SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [11]; 30-дневную летальность (с момента госпитализации в ОРИТ) и последующее проведение противоопухолевого лечения после перенесенного эпизода осложненной ФН. Выраженность синдрома системного воспалительного ответа оценивали по критериям синдрома системного воспалительного ответа SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) [12]. Диагноз

сепсис устанавливали в соответствии с критериями, подробно изложенными нами ранее [13].

Статистическая обработка и представление материала. Полученные результаты, где это было возможно, представлены в виде среднего значения (m) и стандартного отклонения (S).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 2007 по 2017 год зафиксировано 5114 поступлений 3608 пациентов в терапевтическое ОРИТ. Критериям отбора соответствовало 114 больных. У 11 из них не удалось получить данные о госпитальной (30-дневной) летальности или последующем противоопухолевом лечении, в связи с чем анализ проведен на основании данных 103 пациентов. Общая характеристика больных, включенных в окончательный анализ, представлена в таблице 1.

Две трети пациентов с осложненной ФН составили пациенты с солидными опухолями, у трети из них были отдаленные органные метастазы. Почти у половины онкогематологических больных были острые лейкозы. В среднем время от проведения последнего курса ХТ до развития критического состояния, потребовавшего госпитализации в ОРИТ, составило $12,64 \pm 5,61$ суток.

Общее состояние всех больных расценивалось как тяжелое, что подтверждается высоким суммарным баллом SOFA, составившим в первые сутки $4,79 \pm 2,99$. В 96,1% случаев поводом для госпитализации в ОРИТ было предположение о системной инфекции, вызвавшей органные расстройства. В состоянии гемодинамического шока находилось 30 (29,1%) пациентов. Более чем в 40% случаев отмечалось постцитостатическое поражение слизистых оболочек (мукозит 3–4 степени). Почти в 79% присутствовала тромбоцитопения, однако геморрагический

Таблица 1. Общая характеристика 103 пациентов, включенных в окончательный анализ

Показатель	Значение
Возраст, лет [$m \pm S$]	$47,2 \pm 19,4$
Мужчин, чел (% к общему кол-ву пациентов)	54 (52,4%)
Общий статус по ECOG, баллы [$m \pm S$]	$3,35 \pm 0,59$
Число пациентов с солидными опухолями, чел (% от общего количества включенных в анализ)	67 (65%)
• в том числе с отдаленными метастазами, чел (% от всех пациентов с солидными опухолями)	22 (32,8%)
Число онкогематологических пациентов, чел (% от общего количества включенных в анализ)	36 (35%)
• в том числе с острыми лейкозами, чел (% от всех онкогематологических пациентов)	17 (47,2%)

Примечание: m — среднее значение показателя; S — стандартное отклонение; ECOG — общее состояние онкологического больного по шкале Eastern Cooperative Oncology Group.

Таблица 2. Органные нарушения, выявленные в первые сутки госпитализации в ОРИТ

Оцениваемый параметр	3 и более степень СТСАЕ	1 и более баллов SOFA
Острая декомпенсированная дыхательная недостаточность	28,2%	41,7%
Гипотензия	49,5%	49,5%
Острая почечная дисфункция	8,7%	23,3%
Нарушение функции печени	8,7%	10,7%
Тромбоцитопения	Не оценивается	78,6%
• в том числе с геморрагическим синдромом	19,4%	Не оценивается
Нарушение функции ЦНС	8,7%	14,6%
Любые инфекционные осложнения	91,3%	Не оценивается
Пневмония	44,7%	Не оценивается
Любой мукозит	40,8%	Не оценивается
• в том числе стоматит	19,4%	Не оценивается
• в том числе энтероколит	17,5%	Не оценивается

Примечание: СТСАЕ v5.0 — Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment.

синдром выявлялся лишь у одного из пяти пациентов. В таблице 2 представлена частота выявления основных органических нарушений, соответствующих 3–5 степени по СТСАЕ и 1-му и более баллов SOFA в первые сутки госпитализации в ОРИТ.

В связи со сложностью трактовки причинно-следственной связи инфекции и органических нарушений в исследуемой популяции, у каждого больного в первые сутки пребывания в ОРИТ оценили наличие критериев сепсиса тремя принципиально различными методами: по выраженности синдрома системного воспалительного ответа (так называемые критерии сепсиса-2 [14]), по наличию органических дисфункций (так называемые критерии сепсиса-3 [15]) и согласованному экспертному мнению врачей, участвовавших в лечении пациента (что соответствует критериям сепсиса СТСАЕ). Результаты представлены в таблице 3.

В таблице 4 приведены длительность лечения в ОРИТ и прослеженные исходы (летальность в отделении реанимации, 30-дневная летальность, последующее проведение противоопухолевого лечения). Средняя продолжительность лечения в ОРИТ, летальность в ОРИТ и доля пациентов, которым после купирования осложнений было продолжено противоопухолевое лечение, были сравнимы и статистически не отличались у пациентов с солидными опухолями и онкогематологическими заболеваниями.

Таблица 3. Критерии сепсиса в первые сутки пребывания в ОРИТ (по ССВО, SOFA и СТСАЕ)

	Число пациентов	В % к общему кол-ву больных
Наличие критериев ССВО (SIRS) (>1 критерия)	99	96,1%
Наличие тяжелого сепсиса по критериям ССВО (SIRS) (>1 критерия и наличие органической дисфункцией)	40	38,8%
Наличие критериев SOFA (количество пациентов, имевших ≥ 2 баллов)	75	72,8%
Наличие сепсиса по критериям СТСАЕ	50	48,5%

Примечание: SOFA — Sequential Organ Failure Assessment; ССВО (SIRS) — Синдром системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome).

ОБСУЖДЕНИЕ

Достоверные эпидемиологические данные о распространенности ФН в популяции онкологических больных в России до настоящего отсутствуют; согласно соответствующей статистике, в США заболеваемость ФН в 2016 году составила 60 294 случаев, что соответствует 7,83 случаев на 1000 онкологических пациентов в целом и 43,3 случаев на 1000 онкогематологических пациентов [16]. Значительные успехи, достигнутые в лечении пациентов с ФН в последние 15–20 лет, связаны с ранним назначением антибиотиков и рациональным использованием колониестимулирующих факторов. Однако, по меньшей мере, у одного из десяти пациентов с ФН по-прежнему возникают органические нарушения, и развивается критическое состояние. Такая осложненная («нестабильная») ФН в настоящее время является ведущей причиной дополнительных экономических затрат, лекарственно-обусловленной летальности и необходимости редукции стандартных доз химиопрепаратов при последующей терапии онкологического заболевания [3, 17].

Проблема успешного лечения пациентов с ФН, сочетающейся с органическими нарушениями, обусловлена сложным причинно-следственным взаимодействием проявлений опухолевого заболевания, лекарственной токсичности (цитопении и органических расстройств) и инфекции. Каждое из этих состояний подразумевает специфические, иногда существенно различающиеся, лечебные мероприятия. Несмотря на то, что у девяти из десяти пациентов с ФН причиной лихорадки является инфекция [18], развивающиеся органические нарушения далеко не всегда являются ее следствием, то есть сепсисом в его современном понимании [15]. Дифференциальный диагноз в такой ситуации лучше проводить уже после госпитализации больного в отделение интенсивной терапии. При этом, по нашему

Собственные исследования

Таблица 4. Продолжительность лечения в ОРИТ и непосредственные исходы терапии

Параметр	Солидные опухоли (67 пациентов)	Онкогематологические заболевания (36 пациентов)	Общее число пациентов (103)
Средняя продолжительность лечения в ОРИТ в сутках [m ± S]	7,23 ± 7,66	7,06 ± 7,57	7,19 ± 7,63
Летальность в ОРИТ (в процентах от численности подгруппы), % (число пациентов)	23,9% (16 из 67)	30,6% (11 из 36)	26,2% (27 из 103)
30-дневная летальность (в процентах от численности подгруппы), % (число пациентов)	28,4% (19 из 67)	36,1% (13 из 36)	31,1% (32 из 103)
Продолжено противоопухолевое лечение (в процентах от выживших), % (число пациентов)	72,9% (35 из 48)	73,9% (17 из 23)	73,2% (52 из 71)

Примечание: *m* — среднее значение показателя; *S* — стандартное отклонение.

мнению, не следует полностью полагаться на первичную интерпретацию причины критического состояния, формулируемую, в нашей ситуации, врачом онкологом. В подавляющем большинстве (96,1%) описываемых нами случаев осложненной ФН поводом для обращения лечащего врача (онколога или гематолога) к intensivисту было подозрение на развитие сепсиса у пациента, уже получающего антибиотикотерапию. Фактически, неконтролируемая первичной антибиотикотерапией инфекция стала причиной развития критического состояния у 50 пациентов (48,5%), включенных в наше исследование. Другими словами, изменение режима первичной антибиотикотерапии в связи с неконтролируемыми антибиотиками инфекцией и развитием сепсиса потребовалось менее чем в половине наблюдений. У остальных инфекция успешно контролировалась первично назначенной антибиотикотерапией, однако выявлялись тяжелые лекарственно-обусловленные органические и системные нарушения. У этих пациентов органические нарушения, как правило, манифестировали еще до развития лихорадки, были прямым следствием лекарственной токсичности или опухолевого поражения, а при тяжелых мукозитах становились причиной повреждения естественных барьеров и способствовали развитию системной инфекции. Такие случаи органической дисфункции, не обусловленные развитием системной инфекции, не удается предотвратить ранним назначением антибиотиков, а лечение пациентов заключается в аккуратной посиндромной терапии и применении методов органической протекции. «Стандартная» эскалация антибиотикотерапии при осложненной ФН, с комбинированным назначением антибиотиков резерва, противогрибковых препаратов, сульфаниламидов и/или противовирусных препаратов, имеет ощутимые финансовые и медицинские проблемы дополнительной токсичности, но при этом она оказалась ненужной более чем у половины пациентов. К сожалению, формализованная диагностика сепсиса, основанная на согласительных критериях [14, 15], недостаточно специфична, «проигрывая» в экспертной оценке врачом, имеющим опыт лечения больных с осложнениями противоопухолевой химиотерапии.

Летальность при осложненной ФН в исследованной нами когорте (31,1%) соответствует опубликованным результатам в странах с развитой системой здравоохранения (от 24 до 78%, в зависимости от выраженности органических нарушений [19]), что, по-видимому, обусловлено особенностями специализированной онкологической клиники: доступностью госпитализации онкологических пациентов в критическом состоянии в ОРИТ, ранней инициацией антибиотикотерапии и стимуляции лейкопоза, диагностикой органических нарушений, обусловленных лекарственной токсичностью, и соблюдением соответствующих этим осложнениям протоколов сопроводительного лечения. Не менее важным является и то, что более 70% выживших пациентов продолжили противоопухолевое лечение, обеспечивающее контроль онкологического заболевания и улучшение качества жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложность терапии онкологических пациентов, критическое состояние которых обусловлено лекарственно-индуцированными ФН и органической недостаточностью, связана, в том числе, с необходимостью дифференцировать причину органических нарушений, которые далеко не всегда являются следствием инфекции и сепсисом в его современном понимании. Важность такого подхода связано с наличием эффективных методов лечения лекарственно- или опухолево-обусловленных органических нарушений. При условии доступности интенсивной терапии онкологическим пациентам, критическое состояние которых обусловлено лекарственно-индуцированными фебрильной нейтропенией и органической недостаточностью, может быть обеспечена высокая непосредственная выживаемость и возможность дальнейшего проведения необходимого противоопухолевого лечения.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Григорий С. Юнаев, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: garik_dr@mail.ru

Илдар А. Курмуков, к. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: kurmukovia@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-31-37

For citation: Yunaev G. S., Kurmukov I. A. Treatment outcomes in patients with febrile neutropenia progressing to a critical condition. Malignant Tumours. 2019;9(3):31–37

TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH FEBRILE NEUTROPENIA PROGRESSING TO A CRITICAL CONDITION

G. S. Yunaev, I. A. Kurmukov

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract:

Purpose. To determine the spectrum of febrile neutropenia (FN) complications resulting in critical conditions in patients receiving anti-tumor therapy, and to assess the immediate results of intensive care.

Materials and Methods. This was an observational single-center study with 103 patients, who developed post-cytostatic therapy febrile neutropenia progressing to a critical condition. Eligibility criteria included: anti-tumor therapy received within 29 days prior to admission to the Department of Critical and Intensive Care (DCIC) and complicated by FN; critical illness existing on admission or developing within 24 hours of admission to the DCIC; age over 16 years. Recorded data included demographics, vital signs, and test results obtained during the first 24 hours of treatment, which were required to evaluate the severity of adverse events in accordance with the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (CTCAE v5.0), the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) criteria and the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score; 30-day mortality and the subsequent anti-tumor therapy start date.

Results. Out of 5114 admissions of 3608 patients, 114 met the eligibility criteria of the study, and all necessary data were obtained for 103 subjects. Patients with solid tumors accounted for two thirds of the study sample. The mean time from start of chemotherapy to critical condition was found to be 12.64±5.61 days. In 96% of the cases, the reason for hospitalization was a suspected systemic infection leading to organic disorders. Infection was the actual cause of the critical condition only in 48.5% of cases. The inpatient mortality rate was 31%; more than 70% of survivors continued anti-tumor therapy.

Conclusion. The need to determine the cause of organic disorders, which often result from causes other than infection or sepsis as it is currently understood, is among the factors complicating the management of cancer patients whose critical condition is due to drug-induced febrile neutropenia and organ failure. The availability of intensive care ensures high short-term survival and enables further use of appropriate anti-tumor treatment.

Keywords: febrile neutropenia, sepsis criteria, oncological emergencies, complications of anti-cancer therapy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Grigoriy S. Yunaev, Head of the Department of Critical and Intensive Care, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: garik_dr@mail.ru

Ildar A. Kurmukov, MD, PhD, Leading Research Associate, Department of Critical and Intensive Care, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: kurmukovia@gmail.com

Собственные исследования

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492. PMID: 30207593.
2. ВОЗ. Рак. Основные факты. 2018. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (дата обращения 15.08.2019). [WHO. Cancer. Key facts. 2018. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (accessed 15.08.2019)].
3. Klastersky J., de Naurois J., Rolston K., Rapoport B., Maschmeyer G., Aapro M., Herrstedt J. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016; 27 (suppl 5): v111-v118. DOI: 10.1093/annonc/mdw325. PMID: 27664247.
4. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis.* 2004; 39 Suppl 1: S32–7. DOI: 10.1086/383050. PMID: 15250018.
5. Rasmy A., Amal A., Fotih S., Selwi W. Febrile neutropenia in cancer patient: epidemiology, microbiology, pathophysiology and management. *J Cancer Prev Curr Res.* 2016; 5 (3): 00165. DOI: 10.15406/jcpr.2016.05.00165.
6. Ozguler M. Febrile neutropenia: an approach as an infectious disease specialist. USA: Scientific Research Publishing, Inc.; 2015: 116. ISBN-13: 978–1618961204
7. Lyman G. H., Michels S. L., Reynolds M. W., Barron R., Tomic K. S., Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer.* 2010; 116 (23): 5555–63. DOI: 10.1002/cncr.25332. PMID: 20715160.
8. Швырев С. Л., Зарубина Т. В. Информационные технологии в интенсивной терапии. М.: ИД «Менеджер здравоохранения»; 2016: 92. ISBN 978-5-903834-31-0. [Shvyrev S. L., Zarubina T. V. Information technology in ICU. М.: «Manager of health care»; 2016: 92. ISBN 978-5-903834-31-0. (In Russ.)].
9. Oken M. M., Creech R. H., Tormey D. C., Horton J., Davis T. E., McFadden E. T., Carbone P. P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5 (6): 649–55. PMID: 7165009.
10. CTCAE v5.0. 2017. URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50 (дата обращения 20.07.2019).
11. Vincent J. L., Moreno R., Takala J., Willatts S., de Mendonça A., Bruining H., Reinhart C. K., Suter P. M., Thijs L. G. The SOFA (Sepsis related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction or failure. On behalf of the working group on sepsis related problems of the European society of Intensive care medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22 (7): 707–10. PMID: 8844239.
12. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B., Dellinger R. P., Fein A. M., Knaus W. A., Schein R. M., Sibbald W. J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992; 101 (6): 1644–55. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644. PMID: 1303622.
13. Курмуков И. А., Кашия Ш. Р., Обухова О. А., Пронина А. М., Юнаев Г. С. Первичная диагностика сепсиса у пациентов, получающих лекарственное лечение по поводу онкологического заболевания: сравнение критериев SIRS и SOFA. *Трансляционная медицина.* 2017; 4 (2): 46–51. DOI: 10.18705/2311-4495-2017-4-2-46-51. [Kurmuikov I. A., Kashia S. R., Obukhova O. A., Pronina A. M., Yunayev G. S. Primary diagnosis of sepsis in patients receiving medical treatment for oncological disease: comparison of SIRS and SOFA criteria. *Translational Medicine.* 2017; 4 (2): 46–51. DOI: 10.18705/2311-4495-2017-4-2-46-51. (In Russ.)].
14. Levy M. M., Fink M. P., Marshall J. C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S. M., Vincent J. L., Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003; 31 (4): 1250–6. DOI: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B. PMID: 12682500.
15. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G. R., Chiche J. D., Cooper-Smith C. M., Hotchkiss R. S., Levy M. M., Marshall J. C., Martin G. S., Opal S. M., Rubenfeld G. D., van der Poll T., Vincent J. L., Angus D. C. The third international consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 801–10. DOI:10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338.
16. BMJ Best Practice. Febrile neutropenia. 2019. URL: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/950> (дата обращения 10.08.2019).
17. Taplitz R. A., Kennedy E. B., Bow E. J., Crews J., Gleason C., Hawley D. K., Langston A. A., Nastoupil L. J., Rajotte M., Rolston K., Strasfeld L., Flowers C. R. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018; 36 (14): 1443–1453. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6211. PMID: 29461916.
18. Flowers C. R., Seidenfeld J., Bow E. J., Karten C., Gleason C., Hawley D. K., Kuderer N. M., Langston A. A., Marr K. A., Rolston K. V., Ramsey S. D. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013; 31 (6): 794–810. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.8661. PMID: 23319691.

19. Kochanek M., Schalk E., von Bergwelt-Baildon M., Beutel G., Buchheidt D., Hentrich M., Henze L., Kiehl M., Liebrechts T., von Lilienfeld-Toal M., Classen A., Mellinghoff S., Penack O., Piepel C., Böll B. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2019; 98 (5): 1051–1069. DOI: 10.1007/s00277-019-03622-0. PMID: 30796468.