

# НЕУТРОПЕНИЧНИЯТ ПАЦИЕНТ В ОБСЕГА НА ОБЩОПРАКТИКУВАЩИЯ ЛЕКАР

К. Сапунарова

Секция "Хематология", Първа катедра по вътрешни болести, Медицински университет – Пловдив,  
Клиника по клинична хематология, УМБАЛ "Св. Георги" – Пловдив

## THE NEUTROPENIC PATIENT IN THE SCOPE OF THE GENERAL PRACTITIONER

K. Sapunarova

Division of Hematology, First Department of Internal Medicine, Medical University – Plovdiv,  
Clinic of Clinical Hematology, University Hospital "Sv. Georgi" – Plovdiv

**Резюме.** Неутропенията е състояние на намален брой неутрофили под  $1.5 \times 10^9/l$ , което увеличава риска от тежки инфекции. За общопрактикуващия лекар (ОПЛ) тя представлява диагностично и организационно предизвикателство, особено при пациенти, лекувани за солидни тумори или хематологични неоплазми. Основната роля на ОПЛ е ранното разпознаване на състоянието, оценката на тежестта и организирането на своевременно консултация или хоспитализация. Нерядко става въпрос за спешно състояние, изискващо започване на незабавно лечение и навременна насока към болнично заведение. Познаването на това състояние и свързаните рискове е основа за успешното му лечение. **Целта** на настоящия материал е да се повиши информираността на ОПЛ за това състояние, за да се елиминират рискове, свързани със забавяне на лечението. Навременната реакция и координираният подход, в който ОПЛ играе водеща роля, гарантират безопасност и по-добър клиничен изход.

**Ключови думи:** неутропения, инфекциозен риск, антибиотична профилактика, общопрактикуващ лекар

**Abstract.** Neutropenia is a condition characterized by a reduced number of neutrophils below  $1.5 \times 10^9/L$ , which increases the risk of severe infections. For the general practitioner (GP), it represents a diagnostic and organizational challenge, particularly in patients treated for solid tumors or hematologic malignancies. The primary role of the GP is the early recognition of the condition, assessment of its severity, and coordination of timely consultation or hospitalization. It often constitutes a medical emergency requiring the immediate initiation of therapy and prompt referral to a hospital. Awareness of this condition and its associated risks is fundamental to its successful management. The aim of this paper is to raise awareness among general practitioners regarding neutropenia in order to eliminate risks associated with delayed treatment. A timely response and a coordinated approach, in which the GP plays a key role, ensure patient safety and improved clinical outcomes.

**Key words:** neutropenia, infection risk, antibiotic prophylaxis, primary care physician

## ВЪВЕДЕНИЕ

Неутропенията е състояние, при което броят на неутрофилните гранулоцити в периферната кръв е намален под референтните стойности ( $< 1.5 \times 10^9/l$ ). Това води до повишен риск от инфекции, които често са с тежко и бързо прогресиращо протичане. За общопрактикуващия лекар това състояние представлява не само диагностично, но и организационно предизвикателство, тъй като той може да бъде първият специалист, който да срещне пациента в амбулаторната практика – преди да е поставена ясна диагноза или при усложнение на вече известен хематологичен или онкологичен процес.

**Целта** на настоящия материал е да се повиши компетентността на общопрактикуващите лекари при домашното управление на неутропеничните състояния.

Ранното разпознаване на неутропенията и оценката на нейната тежест имат ключово значение за своевременното насочване към специализирана помощ и за предотвратяване на животозастрашаващи инфекции. ОПЛ трябва да разпознава алармиращите симптоми – фебрилитет, лигавични и кожни лезии, кашлица, диария или болка без ясна причина – клинични белези, които при неутропеничен пациент могат да са единствените прояви на тежка инфекция.

От практическа гледна точка неутропенията може да бъде резултат от различни причини – медикаментозна (вкл. химиотерапия), инфекциозна, автоимунна, хематологична или идиопатична [1].

Ето защо общопрактикуващият лекар има съществена роля в началната оценка, лабораторното потвърждение и навременното насочване към болнична среда, особено при фебрилен неутропеничен синдром, който представлява **спешно състояние**.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАСИФИКАЦИЯ И ЕТИОЛОГИЯ НА НЕУТРОПЕНИЯТА

### Определение

Неутропенията се определя като количествено намаление на абсолютния брой на неутрофилите (ANC – absolute neutrophil count) в периферната кръв. Тя може да бъде остра (възникваща за часове или дни) или хронична (персистираща повече от 3 месеца), а тежестта ѝ определя клиничния риск от инфекции [1].

### Класификация според тежестта

Според тежестта си неутропенията има 4 степени. В табл. 1 са представени нагледно количествените граници за определяне на степента ѝ.

Таблица 1. Степени на тежест на неутропенията

Степен	Абсолютен брой неутрофили ( $\times 10^9/l$ )	Клиничен риск
Лека неутропения	1.0-1.5	Обикновено без клинична значимост; възможно повишен риск при инфекции или цитотоксична терапия
Умерена неутропения	0.5-1.0	Повишен риск от бактериални инфекции
Тежка неутропения	< 0.5	Висок риск от тежки, често фатални инфекции
Агранулоцитоза	< 0.2	Критично състояние; обикновено свързано с медикаментозна или химиотерапевтична етиология

### Етиологична класификация

Неутропеничните състояния се делят на наследствени и придобити [1].

**1. Вродени (първични) неутропени** – тежки състояния, които рядко представляват диагностичен проблем в обсега на ОПЛ, тъй като контингентът е обичайно от тежко боледуващи кърмачета, които имат директна връзка със специализираните детски лечебни заведения.

- **Синдром на Kostmann** – тежка вродена неутропения, проявява изразен риск от сепсис още в кърмаческа възраст.

- **Циклична неутропения** – периодично понижение на неутрофилите (на всеки 21-28 дни), обичайно с доброкачествен ход.

### 2. Придобити (вторични) неутропени

- **Инфекциозни** – те обичайно са преходни състояния, които понякога изискват само проследяване, но в други случаи представляват спешност, за което е необходимо да има познание по отношение на етиологията. Според причинителя те допълнително се подразделят на:

- Вирусни: Epstein-Barr, цитомегаловирус, парвовирус В19, HIV, хепатитни вируси – понякога бързопреходни, но могат да имат хроничен, задълбочаващ се ход, докато се намери връзката с вирусния агент.

- Бактериални: сепсис, тифоидна треска, туберкулоза – тук неутропенията е част от клиника, която се доминира от инфекциозния процес.

- Гъбични или паразитни – по-рядко, често вторично.

- **Медикаментозно индуцирани** – честа причина в амбулаторната практика. Могат да бъдат предизвикани от прием на:

- Цитостатици и имunosупресори (метотрексат, циклофосфамид, азатиоприн);

- Антибиотици (бета-лактами, сулфонамиди, хлорамфеникол);

- Антиепилептици (карбамазепин, фенитоин, валпроат);

- Антитиреоидни средства (метимазол, пропилтиоурацил);

- Нестероидни противовъзпалителни и невролептици.

- **Автоимунни неутропени**

- Изолирана автоимунна неутропения или част от системни заболявания (системен лупус еритематодес, ревматоиден артрит, синдром на Felty) – рядко са тежки по степен.

- **Хематологични и онкологични заболявания**

- Остра и хронична левкемия, миелодиспластичен синдром, апластична анемия, миелофиброза.

- Вторична неутропения след лъчелечение или химиотерапия.

- **Дефицитни състояния и други причини**

- Недостиг на витамин В12, фолиева киселина или мед;

- Спленомегалия с хиперспленизъм;

- Сепсис с изтощаване на костномозъчния резерв.

### Клинично значение на различните форми на неутропения за ОПЛ

В амбулаторната практика най-често се срещат *леките* и *умерените форми* – обикновено те са преходни, свързани с вирусна инфекция или медикамент. Все пак всяка *продължителна неутропения (> 3 месеца)* или неутропения със *стойност под  $1.0 \times 10^9/l$* , независимо от времето ѝ на регистриране, налага по-задълбочено изследване и консултация с хематолог. Общопрактикуващият лекар най-често е първият специалист, който установява отклонение в пълната кръвна картина или първи контактува с пациента при поява на неспецифични оплаквания – отпадналост, фебрилитет, възпалено гърло, стоматит или кожни промени. В този случай той трябва да има компетентността да прецени дали е налице спешна, неотложна или планова нужда от консултация с клиничен хематолог или дори от директно насочване на пациента към специализирана клиника. Няколко важни момента са определящи за правилното менажиране на пациента:

1. Да се направи първоначална **оценка на тежестта** на неутропенията (разграничаване между лека, умерена и тежка неутропения), като за тази интерпретация е необходимо да се познаят количествените разграничения на тази тежест (приложени в табличен вид);

2. Изключване на **чести причини** (скорошен прием на медикаменти, вкл. приложена химиотерапия, вирусни инфекции, алиментарни дефицитни състояния). За тази цел е необходимо, освен подробната анамнеза, да се направят базов диагностичен панел за изключване на инфекция (пълна кръвна картина (ПКК), С-реактивен протеин (CRP), чернодробни и бъбречни показатели), евентуално серологични тестове при съмнение за инфекция;

3. **Да се прецени спешността** на консултация с хематолог – това се налага спешно при тежка неутропения, придружена от симптоми на инфекция, или пък е неотложно при персистираща неутропения, независимо от липсата на данни за инфекциозно усложнение. Навременната реакция на ОПЛ може да предотврати фатален изход и да оптимизира грижата чрез координация със специалисти по хематология, онкология и инфекциозни болести.

### ОЦЕНКА НА КЛИНИЧНИЯ РИСК

Ключовата задача на ОПЛ е да **оцени риска от фатални последици на инфекциозни усложнения**. Основни въпроси, които трябва да се уточнят още при първоначалната оценка, са: има ли *фебрилитет*  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , втрисане или симптоми на инфекция? Каква е *тежестта на неутропенията* ( $\text{ANC} < 0.5 \times 10^9/\text{l}$  – висок риск)? Има ли *имунен дефицит при пациента* (онкохематологично заболяване, HIV, автоимунно заболяване)? Има ли мукозни лезии, кашлица, диспнея, диария или локализирана болка?

При неутропеничен пациент с тежка неутропения и фебрилен синдром се изисква *спешно насочване за хоспитализация*, тъй като състоянието е животозастрашаващо и налага интравенозна антибиотична терапия в рамките на първото денонощие. Най-рисковият контингент са пациенти с левкемия и лимфоми, провели наскоро химиотерапия. Освен информирането на пациента и близките за сериозността на състоянието и потенциалните рискове, трябва да се дадат съвети за проследяване на температура, артериално налягане, внимание за поява на нови симптоми [2].

### СПЕЦИФИЧНО ПОВЕДЕНИЕ НА ОПЛ ПРИ ПАЦИЕНТ С НЕУТРОПЕНИЯ СЛЕД ХИМИОТЕРАПИЯ НА СОЛИДЕН ТУМОР ИЛИ ХЕМАТОЛОГИЧНА НЕОПЛАЗМА

Това е най-често срещаният неутропеничен контингент в практиката на ОПЛ, след случаите на преходна лежестепенна неутропения при вирусни инфекции. Пациентите, които са преминали през химиотерапия, имунотерапия или трансплантация на костен мозък, представляват особено уязвима група. При тях неутропенията е очаквано, но потенциално животозастрашаващо усложнение, което изисква висока клинична компетентност и бдителност от страна на ОПЛ. Тук ролята на общопрактикуващия лекар е предимно превантивна, координационна, но може да бъде и спешна при необходимост. След проведено противотуморно лечение пациентът може да изпадне в очаквана постмедикаментозна неутропения, надирът на която настъпва в рамките на 7-14 дни след последния курс химиотерапия. ОПЛ трябва да има компетентността да изиска актуална информация за: 1) последния ден от курса и приложените цитостатични меди-

каменти; 2) използването (или липсата на приложение) на колонии-стимулиращи фактори (G-CSF, pegfilgrastim); 3) предходни епизоди на фебрилна неутропения; 4) наличие на поставен централен венозен катетър, мукозит, стоматит или други входни врати на инфекция.

Според риска за животозастрашаващи инфекции пациентът може да бъде категоризиран като:

**Пациент с нисък риск:** Това са обичайно пациенти със солидни тумори или лимфоми, получили стандартни химиотерапевтични режими. Те са с риск само за краткотрайна неутропения ( $< 7$  дни), при често запазено добро общо състояние;

**Пациент с висок риск:** Това са пациенти с левкемии или лимфоми, при които е приложена високодозова химиотерапия. Тогава има риск от продължителна неутропения ( $> 10$  дни),  $\text{ANC} < 0.5 \times 10^9/\text{l}$ ). Възрастта  $> 65$  г. и съпътстващите заболявания също са рискови за усложнения и налагат по-спешно уточняване и колаборация със специалист хематолог/онколог [3].

### Поведение на ОПЛ при афебрилна (асимптомна) неутропения

**1. Общи хигиенни препоръки.** При пациенти, завършили курс на лечение и без температура, ОПЛ трябва да даде съвети за ежедневна оценка за поява на фебрилитет, втрисане, кашлица, диария, болка или лезии по кожата/лигавиците, избягване на контакти с болни хора, присъствие в претъпкани помещения; оралната хигиена трябва да се осъществява с мека четка (или направо с добре измит пръст на ръката, за да се избягват травми в устната кухина). Неутропеничният период е неподходящо време за посещение при зъболекар, освен при наличие на спешност, свързана със съмнение за сериозна одонтогенна инфекция. Планови интервенционални дейности също се отлагат за периода след преодоляване на неутропенията [4, 6].

**2. Диетични препоръки.** ОПЛ е този, който може да профилактира риска от инфекции при своя пациент чрез даване на съвети за избягване на сурови храни, непастеризирани продукти и непроверена вода.

**3. Прекратяване/временно спиране на приема на перорални медикаменти с миелосупресивен ефект.** Трябва да се подчертае, че в съвременната таргетна терапия на пациентите с хемопатии и солидни тумори има перорално лечение, което може да предизвика тежкостепенна миелосупресия с панцитопения, но също и изолирана тежкостепенна неутропения. В този смисъл, добрата анамнеза и проверка на списъка с приемани медикаменти са от значение за правилно взетото решение, като координацията с онколог/хематолог в тези случаи е необходима за вземане на правилното решение.

### Поведение на ОПЛ при фебрилна неутропения (спешност!)

Фебрилната неутропения е спешно състояние и се дефинира като:

- температура  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  еднократно или  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ , продължаваща  $\geq 1$  час,
- при  $\text{ANC} < 0.5 \times 10^9/\text{l}$  (или очаквано спадане под тази стойност).

Препоръки за поведение на ОПЛ:

• **Не се изчаква лабораторно препотвърждение** – всеки фебрилен неутропеничен пациент се третира като спешен случай.

• **Незабавно насочване за болнична хоспитализация** и според клиничните насоки – в онкохематологично, инфекциозно отделение или друго специализирано отделение. В този смисъл, координацията със спешните отделения на многопрофилните болници е от важно значение.

• При невъзможност за навременен транспорт – **емпирично начало на широкоспектърна антибиотична терапия** (след съгласуване с болничен екип).

• **Документация на състоянието и контакт** с лекуващия онколог/хематолог за допълнителни уточнения [5, 6].

### ПРОФИЛАКТИКА И ПРОСЛЕДЯВАНЕ В АМБУЛАТОРНАТА ПРАКТИКА

ОПЛ има водеща роля в **профилактиката на инфекциозните усложнения**. За тази цел той ръководи почти изцяло периода на неутропенията при пациента. Необходими опорни точки за успешна профилактика са:

• **Проследяване на кръвната картина** според графика, даден от онколога.

• **Прилагане на G-CSF при индикации** (ако такъв е предписан за домашна употреба).

• **Профилактична антибактериална или антимикотична терапия** – само при високорискови пациенти и по предписание на хематолога или онколога (табл. 3).

• **Ваксипрофилактика:** Трябва да се избягват живи ваксини при активна имunosупресия. Противогрипна и пневмококова ваксина могат да се прилагат след възстановяване на неутрофилите.

### КООРДИНАЦИЯ С ОНКОХЕМАТОЛОГИЧНИЯ ЕКИП

Комуникацията на ОПЛ със специализирания екип трябва да бъде двупосочна: ОПЛ трябва да получава информация за графика на терапията, риска от миелосупресия и да получи специфични указания от хематолога/онколога.

• **Проследяване между циклите:** при пациенти, които временно не са под контрола на болничния екип, основната роля за безпроблемно преминаване през периода на неутропения прави работата на ОПЛ високоотговорна.

• **Навременното информироване** на лекуващия екип при поява на температура, мукозит, диария или нови лабораторни отклонения е съществен и неотложен момент в работата на ОПЛ.

Ролята на общопрактикуващия лекар при всяка стъпка е обобщена в табл. 2.

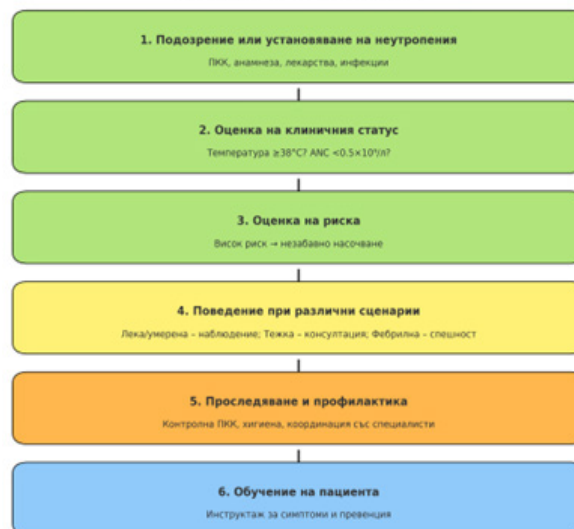
Таблица 2. Роля на ОПЛ в отделните етапи на амбулаторно проследяване на неутропения

Етап	Конкретни действия на ОПЛ	Цел
Откриване	Идентифицира отклонения в ПКК, оценява тежестта	Ранна диагностика
Първоначална оценка	Събира анамнеза, оценява риска, проверява температурата	Оценка на риска
Поведение	Прилага базисни мерки, изолира пациента, спира токсични медикаменти	Предотвратяване на усложнения
Спешна реакция	Насочва незабавно при фебрилитет или тежка неутропения	Навременно лечение
Проследяване	Контролни изследвания, комуникация с онколог/хематолог	Постоянство на грижата
Обучение на пациента	Информира за ранни симптоми и хигиенни правила	Самонаблюдение и превенция

В обобщение, неутропеничният пациент е високорисков и изисква интегриран подход, в който общопрактикуващият лекар има отговорна роля, свързана със: 1) **ранно разпознаване** на неутропенията; 2) **бърза реакция** при поява на фебрилитет; 3) **координация с онкохематологичните екипи**; 4) **проследяване и обучение** на пациента и семейството (фиг. 1).

Навременните и компетентни действия на ОПЛ осигуряват непрекъснатост на медицинската грижа и значително намаляват риска от фатални инфекции при пациенти с онкологични и хематологични заболявания.

АЛГОРИТЪМ ЗА ПОВЕДЕНИЕ НА ОБЩОПРАКТИКУВАЩИЯ ЛЕКАР ПРИ НЕУТРОПЕНИЧЕН ПАЦИЕНТ



Фиг. 1. Алгоритъм на поведение на ОПЛ при неутропеничен пациент

**Таблица 3. Препоръки за профилактика при ниско- и високорискова неутропения, съобразени с актуалните препоръки на ESMO (2016), ASCO/IDSA (2018) и EORTC (2023) [4, 7, 8]**

Критерии/ мерки	Нискорискова неутропения (ANC > 0.5 × 10 <sup>9</sup> /L, < 7 дни, без съпътстващи заболявания)	Високорискова неутропения (ANC < 0.5 × 10 <sup>9</sup> /L, > 7 дни, възраст > 65 г., коморбидности, предходна ФН)
Антибактериална профилактика	Обикновено не е показана. Изключения – пациенти с хронична обструктивна белодробна болест или рецидивирани инфекции.	<b>Levofloxacin 500 mg/ден</b> или <b>ciprofloxacin 500 mg × 2</b> , до ANC > 1.0 × 10 <sup>9</sup> /L (при липса на противопоказания).
Антимикотична профилактика	Не се препоръчва.	<b>Fluconazole 200 mg/ден</b> при продължителна неутропения или анамнеза за кандидоза.
Антивирусна профилактика	Не се прилага рутинно.	<b>Acyclovir 400 mg × 2</b> при анамнеза за HSV/VZV инфекция или трансплантирани пациенти.
G-CSF (filgrastim, pegfilgrastim)	Не се препоръчва.	Обмисля се при висок риск за фебрилна неутропения (> 20%), след химиотерапия или при предходен епизод.

Използвани съкращения: ESMO – Европейско дружество по медицинска онкология, ASCO – Американско дружество по клинична онкология, EORTC – Европейска организация за изследване и лечение на рака, G-CSF – granulocytic colony-stimulating factor, VZV – вирус на варицела зостер.

В заключение, общопрактикуващият лекар има ключова роля в първичната оценка, проследяването и обучението на пациента с неутропения, което осигурява непрекъснатост и безопасност на грижата. Активното му участие в мултидисциплинарния процес подобрява преживяемостта и качеството на

живот на пациентите, сред които най-често са хората с онкологично или хематологично заболяване.

#### Библиография

- Justiz Vaillant AA, Zito PM. Neutropenia – Practice Essentials, Background, Pathophysiology. Medscape. 2024 May 23 [cited 2025-10-28]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/204821-overview> Medscape
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Neutropenic sepsis: prevention and management in people with cancer (NG151). London: NICE; 2020.
- Lauria G, de Waure C, Basso M, et al. The role of primary care physicians in the management of cancer patients: a systematic review. Eur J Cancer Care. 2022;31(2):e13568. doi:10.1111/ecc.13568.
- Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. 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 May 10;36(14):1443-1453. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6211. Epub 2018 Feb 20.
- Rubin G, Berendsen A, Crawford SM, et al. The expanding role of primary care in cancer control. Lancet Oncol. 2015;16(12):1231-1272. doi:10.1016/S1470-2045(15)00205-3.
- Flowers CR, Karten C. Communicating safe outpatient management of fever and neutropenia. J Oncol Pract. 2013 Jul;9(4):207-10. doi: 10.1200/JOP.2012.000815. Epub 2013 Jan 15.
- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2016;27(Suppl 5):v111-v118. doi:10.1093/annonc/mdw325.
- EORTC. EORTC Guidelines for the use of G-CSF to reduce the incidence of chemo-induced febrile neutropenia, 2023.

✉ Адрес за кореспонденция:  
Д-р Катя Сапунарова  
e-mail: [kasapunarova@yahoo.com](mailto:kasapunarova@yahoo.com)  
ORCID No 0000-0001-9892-7979