

УДК 616.24-002:616.155.02(571.61)

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-46-53

ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМОНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ В АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

А.А.Синюк¹, В.В.Войтсеховский²

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить особенности этиологии и клинического течения пневмоний у пациентов с гемобластомами, которым проводилась программная химиотерапия. **Материалы и методы.** Изучены истории болезни и амбулаторные карты пациентов с гемобластомами, получавших лечение в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы (АОКБ) в 2012-2018 гг., у которых при проведении программной химиотерапии присоединились пневмонии: 54 больных острыми лейкозами (ОЛ), из них 24 пациента с острыми лимфобластными (ОЛЛ) и 30 – с острыми миелоидными (ОМЛ) лейкозами; 75 пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в стадиях В и С по классификации Binet; 43 больных с множественной миеломой (ММ). В контрольную группу включено 30 пациентов с нозокомиальными пневмониями без гемобластома, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении АОКБ. **Результаты.** Пневмонии являются наиболее распространенным инфекционным осложнением ХЛЛ (39%) и ММ (35%). Наиболее частыми инфекционными осложнениями ОЛ при проведении программной химиотерапии являются фебрильная нейтропения (30%) и мукозит (30%), пневмонии составляют 18% от всех инфекционных осложнений ОЛЛ и 21% – при ОМЛ. У больных ОЛ отмечается преобладание грамположительных возбудителей пневмонии. У пациентов с ХЛЛ и ММ преобладает грамотрицательная флора. Большинство пневмоний у больных гемобластомами развиваются в стадию индуцированного агранулоцитоза. Особенности пневмоний в этот период является их атипичное, тяжелое и затяжное течение, часто осложнившееся сепсисом и бактериально-токсическим шоком. У таких больных часто отсутствует характерная аускультативная картина воспалительного процесса в легких, также при традиционном рентгенологическом исследовании выявить инфильтрацию не представляется возможным. У больных с агранулоцитозом при наличии лихорадки следует выполнять компьютерную томографию легких независимо от аускультативной картины и без предварительной рентгенографии. **Заключение.** У больных гемобластомами при своевременной диагностике воспалительного процесса в легких, соблюдении соответствующего санитарно-гигиенического режима, наличии современных антибактериальных и антимикотических лекарственных средств, препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и другой сопроводительной терапии, прогноз пневмоний в большинстве случаев благоприятный (при отсутствии неконтролируемого роста опухоли).

Ключевые слова: острые лейкозы, хронический лимфолейкоз, множественная миелома, пневмонии.

FEATURES OF PNEUMONIA IN PATIENTS WITH HEMOBLASTOSIS IN THE AMUR REGION

A.A.Sinyuk¹, V.V.Voytsekhovskiy²

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To study the features of the etiology and clinical course of pneumonia in patients with hemoblas-

Контактная информация

Анастасия Андреевна Синюк, врач клинической лабораторной диагностики, младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: amur.asua@gmail.com

Correspondence should be addressed to

Anastasia A. Sinyuk, MD, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: amur.asua@gmail.com

Для цитирования:

Синюк А.А., Войтсеховский В.В. Особенности пневмоний у пациентов с гемобластомами в Амурской области // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 76. С.46–53. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-46-53

For citation:

Sinyuk A.A., Voytsekhovskiy V.V. Features of pneumonia in patients with hemoblastosis in the Amur Region. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):46–53 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-46-53

toses who underwent programmed chemotherapy. **Materials and methods.** Case histories and outpatient records of patients with hemoblastoses who were treated in the hematology department of the Amur Regional Clinical Hospital in 2012-2018 were studied, in whom pneumonia was added during programmed chemotherapy: 54 patients with acute leukemia (AL), of which 24 patients with acute lymphoblastic (ALL) and 30 patients with acute myeloid (AML) leukemia; 75 patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in stages B and C according to the Binet Classification; 43 patients with multiple myeloma (MM). The control group included 30 patients with nosocomial pneumonia without hemoblastosis who were treated in the pulmonology department of Amur Regional Clinical Hospital. **Results.** Pneumonia is the most common infectious complication of CLL (39%) and MM (35%). The most common infectious complications of AL during programmed chemotherapy are febrile neutropenia – 30%, mucositis – 30%, pneumonia account for 18% of all infectious complications of acute lymphoblastic and 21% of myeloid leukemia. In patients with AL, gram-positive pneumonia pathogens predominate. In patients with CLL and MM, gram-negative flora predominates. Most pneumonia in patients with hemoblastosis develops into the stage of induced agranulocytosis. The special features of pneumonia during this time period are their atypical, severe and lingering course, often complicated by sepsis and toxic shock syndrome. In such patients, a characteristic auscultatory picture of the inflammatory process in the lungs is often absent; in a traditional X-ray examination, it is also not possible to detect infiltration. In patients with agranulocytosis in the presence of fever, computed tomography of the lungs should be performed regardless of the auscultatory picture and without prior radiography. **Conclusion.** With timely diagnosis of the inflammatory process in the lungs of patients with hemoblastoses, compliance with the appropriate sanitary and hygienic regimen, the availability of modern antibacterial and antimycotic drugs, granulocyte colony stimulating factor drugs and other concomitant therapy, the prognosis of pneumonia is favorable in most cases (in the absence of uncontrolled tumor growth).

Key words: acute leukemia, chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma, pneumonia.

Современная программная цитостатическая терапия гемобластозов позволяет добиваться длительных ремиссий и, в ряде случаев, даже выздоровления у больных многими заболеваниями крови, ранее считавшихся неизлечимыми [1, 2]. Такие результаты достигаются путем интенсификации химиотерапии, в процессе которой у большинства пациентов развиваются серьезные осложнения, связанные с гематологической и не гематологической токсичностью [3, 4]. Присоединение инфекционных осложнений может стать причиной гибели больных даже при отсутствии прогрессирующего роста опухоли [1]. В связи с вышеизложенным проблема диагностики и лечения инфекционных осложнений у больных гемобластомами является весьма актуальной.

В то же время не только в разных странах и регионах, но и в различных медицинских учреждениях одного региона нозокомиальная инфекция имеет свои этиологические особенности [5–7]. Поэтому необходим постоянный мониторинг локальной микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам, постоянное обновление данных для всех отделений больницы [8, 9].

В литературе имеются лишь единичные работы, посвященные особенностям возбудителей инфекционных осложнений гемобластозов в Амурской области [10, 11].

Целью исследования явилось изучение особенностей этиологии и клинического течения пневмоний у пациентов с гемобластомами, которым проводилась программная химиотерапия в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы (АОКБ).

Для решения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить эпидемиологические особенности пневмоний, развившихся у больных гемобластомами при

проведении программной химиотерапии в гематологическом отделении АОКБ.

2. Исследовать спектр возбудителей пневмоний у этих пациентов.

3. Проанализировать особенности клинического течения пневмоний у больных с наиболее распространенными гемобластомами (острыми лейкозами, хроническим лимфолейкозом, множественной миеломой).

Материалы и методы исследования

Изучены истории болезни и амбулаторные карты пациентов с гемобластомами, получавших программную химиотерапию в гематологическом отделении АОКБ в 2012-2018 гг., из них 145 с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ), 139 с острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ), 179 с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), 124 с множественной миеломой (ММ). Все пациенты получали программную химиотерапию.

При проведении программной химиотерапии нозокомиальные пневмонии были зарегистрированы: у 24 пациентов с ОЛЛ и у 30 больных с ОМЛ (средний возраст $45 \pm 9,8$ лет); у 75 пациентов с ХЛЛ в стадиях В и С по классификации Binet [12] (средний возраст $55 \pm 3,5$ лет); у 43 больных с ММ (средний возраст $54 \pm 4,2$ года).

В контрольную группу включено 30 пациентов с нозокомиальной пневмонией без гемобластома, в возрасте от 40 до 60 лет, проходивших лечение в пульмонологическом отделении АОКБ.

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения достоверности различий использовали непарный критерий t (Стьюдента). Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 представлены инфекционные ослож-

нения у больных наиболее распространенными гемобластомами в Амурской области.

Таблица 1

Общее количество инфекционных осложнений у пациентов с гемобластомами при проведении программной химиотерапии за период 2012-2018 гг. (абс./%)

Осложнение	ОМЛ (n=145)	ОЛЛ (n=139)	ХЛЛ (n=179)	ММ (n=124)
Фебрильная нейтропения	43 (30%)	41 (30%)	-	18 (15%)
Мукозит	40 (27%)	41 (30%)	-	31 (25%)
Пневмония	30 (21%)	24 (18%)	75 (39%)	43 (35%)
Герпетическая инфекция	9 (6%)	8 (5%)	33 (18%)	6 (5%)
Инфекции верхних дыхательных путей	7 (5%)	7 (4,5%)	18 (10%)	12 (10%)
Поражение кишечника	7 (5%)	7 (4,5%)	-	5 (4%)
Инфекции мочевыводящих путей	3 (2%)	2 (1%)	-	4 (3%)
Абсцессы и флегмоны	3 (2%)	3 (1%)	11 (6,3%)	3 (2%)
Сепсис	5 (2%)	5 (3%)	3 (1,5%)	2 (2%)

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что при проведении программной химиотерапии наиболее частым инфекционным осложнением ХЛЛ и ММ являются пневмонии, у больных ОЛЛ и ОМЛ – фебрильная нейтропения и мукозит (табл. 1). Пневмонии составляют 18% от всех инфекционных осложнений у больных ОЛЛ и 21% у пациентов с ОМЛ.

У всех больных ОМЛ были зарегистрированы поздние нозокомиальные пневмонии – 30 случаев. Наиболее распространенным возбудителем был *Streptococcus pneumoniae* – у 13 пациентов, реже – *Klebsiella pneumoniae* (n=5), *Staphylococcus aureus* (n=3) как в моноинфекции, так и в ассоциации. Такие возбудители, как *Escherichia coli* (n=1), *Haemophilus influenzae* (n=1), *Pseudomonas aeruginosa* (n=1) были выделены в ассоциации с другими микроорганизмами. В 12 случаях (40%) возбудителя выявить не удавалось. В 25 случаях из 30 пневмонии развились на фоне агранулоцитоза при проведении программной химиотерапии. Локализация воспалительного процесса в одном легком установлена у 18 человек (60%), двусторонняя локализация – у 12 пациентов (40%). Преобладали клинические и лабораторные проявления: у всех пациентов – одышка, лихорадка, тахикардия, ускорение СОЭ в анализах крови, у 20 больных (75%) – гипотония, у 17 (52%) – кашель, у 15 (50%) – цианоз, отделение мокроты отмечено только в 8 случаях (26%). Физикальная симптоматика в легких была очень скудной: притупление легочного звука – 15 случаев (48%), хрипы удалось услышать только у 8 пациентов (26%), у 22 больных (73%) выслушивалось только ослабленное дыхание в зоне поражения легких. Отмечена значительная замедленная динамика таких симптомов, как одышка, кашель, повышение температуры, тахикардия, гипотония, а так же замедленная рентгенологическая

динамика (табл. 2).

При ОЛЛ также диагностировали в основном поздние нозокомиальные пневмонии (22 из 24 случаев). Среди возбудителей пневмонии у пациентов с ОЛЛ преобладал *Streptococcus pneumoniae* – 9 случаев, реже диагностировали – *Klebsiella pneumoniae* (n=3), *Staphylococcus aureus* (n=2), как в моноинфекции, так и в ассоциации. Такие микроорганизмы, как *Escherichia coli* (n=2), *Haemophilus influenzae* (n=1), *Pseudomonas aeruginosa* (n=1), *Acinetobacter* (n=1) диагностировали в ассоциации. В 11 случаях (47%) возбудителя выявить не удавалось. У 20 из 24 больных пневмонии развились на фоне агранулоцитоза. Двустороннее поражение легких диагностировано у 9 пациентов (37%), одностороннее – у 15 (63%). У всех больных были отмечены одышка, лихорадка, тахикардия, ускорение СОЭ в анализах крови. Реже отмечались боль в грудной клетке при дыхании – 11 случаев (48%), гипотония – 15 (71%), кашель – 15 (71%), цианоз – 15 (71%). Физикальная симптоматика в легких так же была очень скудной: влажные или сухие хрипы удавалось услышать в 8 случаях (38%), притупление легочного звука было отмечено у 10 больных (47%), у 15 пациентов (63%) над зоной поражения выслушивалось только ослабленное дыхание. Мокроту выделяли 6 больных. В процессе лечения наблюдалась замедленная динамика таких симптомов, как одышка, кашель, повышение температуры, тахикардия, гипотония, а так же длительная рентгенологическая динамика (табл. 2).

Наиболее распространенными возбудителями пневмонии при ХЛЛ были *Streptococcus pneumoniae* (27 случаев) и *Klebsiella pneumoniae* (n=19), реже диагностировали *Staphylococcus aureus* (n=8), *Escherichia coli* (n=9), *Pseudomonas aeruginosa* (n=8), *Haemophilus influenzae* (n=4), *Acinetobacter* (n=3), как в

моноинфекции, так и в ассоциации. Установить возбудителя не удалось в 10 случаях (12%). Двусторонняя локализация воспалительного процесса отмечена у 20 пациентов, односторонняя у 55 больных. Наиболее распространенными клиническими проявлениями нозокомиальной пневмонии при ХЛЛ были лихорадка – 73 случая (97%), тахикардия – 72 (95%), одышка – 68 (87%), кашель – 65 (86%), боли в грудной клетке при дыхании – 68 (87%), притупление легочного звука – 60 (80%), у 55 больных (73%) в легких удавалось выслушать влажные и сухие хрипы. Отмечена замедленная динамика таких симптомов, как кашель, повышение температуры, тахикардия, гипотония, разрешение аускультативной картины в легких, болевого синдрома при дыхании, наблюдалась длительная рентгенологическая динамика (табл. 2).

У пациентов с ММ среди возбудителей пневмонии преобладали *Streptococcus pneumonia* (16 случаев), *Klebsiella pneumonia* (n=16), *Staphylococcus aureus* (n=8). Реже диагностировали *Haemophilus influenzae* (n=4), *Pseudomonas aeruginosa* (n=4), *Escherichia coli* (n=3), как в моноинфекции, так и в ассоциации. Установить возбудителя не удалось в 8 случаях (14%). Двусторонняя локализация процесса диагностирована в 10 и односторонняя – в 33 случаях. В процессе лечения пневмонии отмечена замедленная динамика таких симптомов, как кашель, лихорадка, тахикардия, гипотония, разрешение аускультативной картины в легких, наблюдалась замедленная рентгенологическая динамика (табл. 2).

При ХЛЛ и ММ в процессе проведения программной химиотерапии так же преобладали поздние нозокомиальные пневмонии – у 60 (89%) и 40 (93%) пациентов, соответственно.

Пневмонии на фоне индуцированного химиотерапией агранулоцитоза были диагностированы у 58 пациентов с гемобластомами. Из них у больных ОЛЛ – 20, ОМЛ – 25, ММ – 6, ХЛЛ – 7. Особенности течения пневмоний в период агранулоцитоза являлось преобладание их внелегочных проявлений при минимальной физикальной картине в легких. Во всех случаях пневмония начиналась с повышения температуры тела, от 37,5 до 40°C. У всех больных отмечалось тахипноэ, в среднем частота дыхания составляла 31,9±5,2 в 1 минуту. Кашель со скудноотделяемой мокротой был у 20 больных (34%), одышка беспокоила всех пациентов. Но только у 10 больных (18%) в период агранулоцитоза удалось выслушать мелкопузырчатые хрипы над зоной поражения. В остальных случаях при аускультации легких в зоне поражения выслушивалось только ослабленное дыхание и определялось притупление легочного звука над очагом поражения.

Ни у одного пациента, при количестве лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и гранулоцитов менее $0,75 \times 10^9/\text{л}$, с помощью традиционного рентгенологического исследования не были выявлены инфильтративные или очаговые изменения. В диагностике пневмоний, про-

текающих на фоне нейтропении, значительную помощь оказывала компьютерная томография (КТ). При проведении КТ удавалось диагностировать инфильтраты даже очень маленьких размеров. При отсутствии возможности выполнить КТ диагноз пневмонии составляли только по клиническим проявлениям. У 35% больных воспалительный процесс в легких дебютировал развернутой клинической картиной бактериально-токсического шока с развитием ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности.

Возбудителями пневмонии у больных с агранулоцитозом являлись *Klebsiella pneumonia* (12 случаев), *Streptococcus pneumonia* (n=9), *Escherichia coli* (n=5), *Staphylococcus aureus* (n=2), *Pseudomonas aeruginosa* (n=2), как в моноинфекции, так и в ассоциации. У 28 пациентов (48%) возбудителя выявить не удалось, несмотря на использование современных методов лабораторной диагностики.

На фоне агранулоцитоза отмечалась замедленная динамика всех клинических симптомов заболевания (табл. 3). Кроме антибактериальной терапии применяли препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. При повышении количества лейкоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$ состояние больных улучшалось: купировалась лихорадка, становились менее выраженными симптомы интоксикации, начинала отделяться мокрота и т.д. В то же время, в данный период в легких начинала появляться классическая аускультативная картина пневмонии (жесткое дыхание, влажные разнокалиберные хрипы) и определялась полисегментарная инфильтрация на традиционных рентгенограммах.

Клинические и рентгенологические особенности пневмоний при агранулоцитозе объясняются значительным снижением количества нейтрофилов в этот период, в результате чего в легких не формируется плотный воспалительный фокус, дающий четкую физикальную и рентгенологическую картину. При увеличении количества нейтрофилов в легких возникают проявления воспалительной клеточной реакции, в результате чего появляется характерная аускультативная и рентгенологическая картина пневмонии. У всех больных с агранулоцитозом пневмония носила тяжелое и затяжное течение.

Лечение пневмоний у больных гемобластомами проводилось в соответствии с принятыми национальными рекомендациями [2, 13–15]. В период до выявления возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам, а также в тех ситуациях, когда установить этиологический диагноз пневмонии не представлялось возможным, использовали антибиотики широкого спектра действия: 1) в качестве монотерапии – карбапенемы или цефоперазон/сульбактам; 2) комбинированная терапия – цефалоспорины III-IV поколений (цефтазидим, цефоперазон, цефтриаксон, цефепим, цефоперазон/сульбактам) в комбинации с аминогликозидами (амикацин, тобрамицин, нетилми-

цин) при отсутствии почечной недостаточности, или респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин). При подозрении на наличие *Pseudomonas aeruginosa* использовали антипсевдомонадный β -лактам (цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем, дорипенем) в сочетании с ципрофлоксацином или

аминогликозидом. При ухудшении состояния больного или появлении новых очагов на рентгенограммах дополнительно назначались ванкомицин, современные антимикотические препараты. Проводили противовоспалительную и дезинтоксикационную терапию.

Таблица 2

Динамика разрешения клинических симптомов пневмонии у больных гемобластозами (M \pm m)

Виды гемобластозов	Клинические симптомы (количество дней)	Больные гемобластозами	Контрольная группа (n=30)
ОМЛ (n=30)	Одышка	14,2 \pm 1,5***	5,2 \pm 1,5
	Кашель	24,9 \pm 2,3***	7,3 \pm 2,0
	Выделение мокроты	14,3 \pm 1,8*	9,0 \pm 1,1
	Боли при дыхании	14,9 \pm 3,0*	6,2 \pm 0,5
	Лихорадка	22,1 \pm 2,9***	6,0 \pm 0,5
	Тахикардия	23,0 \pm 2,5***	9,0 \pm 1,0
	Ускорение СОЭ	36,5 \pm 4,2*	23,0 \pm 3,5
	Положительная рентгенологическая динамика	36,0 \pm 5,5*	17,5 \pm 3,2
ОЛЛ (n=24)	Одышка	14,6 \pm 1,9***	5,2 \pm 1,5
	Кашель	21,9 \pm 5,3**	7,3 \pm 2,0
	Выделение мокроты	14,5 \pm 1,3*	9,0 \pm 1,1
	Боли при дыхании	14,0 \pm 2,9*	6,2 \pm 0,5
	Лихорадка	25 \pm 2,6***	6 \pm 0,5
	Тахикардия	24,0 \pm 2,7***	9,0 \pm 1,0
	Ускорение СОЭ	36,3 \pm 4,0*	23,0 \pm 3,5
	Положительная рентгенологическая динамика	37,0 \pm 5,7*	17,5 \pm 3,2
ХЛЛ (n=75)	Одышка	10,6 \pm 2,4	5,2 \pm 1,5
	Кашель	24,4 \pm 3,6***	7,3 \pm 2,0
	Выделение мокроты	12,6 \pm 1,7	9,0 \pm 1,1
	Боли при дыхании	13,5 \pm 4,2*	6,2 \pm 0,5
	Хрипы	16,6 \pm 3,5**	7,3 \pm 1,3
	Лихорадка	21,8 \pm 4,0***	6,0 \pm 0,5
	Тахикардия	21,0 \pm 3,8**	9,0 \pm 1,0
	Ускорение СОЭ	36,7 \pm 5,0*	23,0 \pm 3,5
	Положительная рентгенологическая динамика	35,0 \pm 6,9*	17,5 \pm 3,2
ММ (n=43)	Одышка	10,2 \pm 2,5	5,2 \pm 1,5
	Кашель	16 \pm 3,1*	7,3 \pm 2,0
	Выделение мокроты	12,3 \pm 2,3	9,0 \pm 1,1
	Притупление легочного звука	12,0 \pm 1,1	10,0 \pm 1,2
	Хрипы	15,2 \pm 2,8*	7,3 \pm 1,3
	Лихорадка	16,5 \pm 3,5**	6,0 \pm 0,5
	Тахикардия	17,3 \pm 3,5*	9,0 \pm 1,0
	Положительная рентгенологическая динамика	35,0 \pm 6,1*	17,5 \pm 3,2

Примечание: здесь и далее * – <0,05, ** – <0,01, *** – <0,001 – уровень статистической значимости различий в сравнении с контрольной группой.

Таблица 3

Динамика разрешения клинических симптомов пневмонии у больных гемобластозами при развитии агранулоцитоза ($M \pm m$)

Клинические симптомы (количество дней)	Больные с агранулоцитозом (n=58)	Контрольная группа (n=30)
Одышка	14,6±2***	5,2±1,5
Кашель	25,2±3,1***	7,3±2,0
Выделение мокроты	14,9±1,9**	9,0±1,1
Боли при дыхании	15,0±3,5*	6,2±0,5
Лихорадка	22,2±3,0***	6,0±0,5
Тахикардия	24,0±4,0***	9,0±1,0
Ускорение СОЭ	36,7±5,0*	23,0±3,5
Положительная динамика КТ	38,0±7,5*	17,5±3,2

При наличии современных методов диагностики и лечения очаговых инфекций развитие сепсиса отмечалось редко, этот диагноз был выставлен всего 15 больным. У 10 пациентов с сепсисом, развившимся на фоне нейтропении, был констатирован летальный исход.

По данным современной литературы частота и тяжесть инфекционных осложнений напрямую зависит от интенсивности проводимой химиотерапии и выраженности нейтропении. Однако анализ заболеваемости инфекциями бронхолегочной системы пациентов, получавших лечение в гематологическом отделении АОКБ за последние 10 лет выявил иную тенденцию. У больных ОЛЛ и ОМЛ, получавших агрессивную (часто высокодозную) химиотерапию, пневмонии развивались реже, чем у больных ХЛЛ и ММ, которым проводились менее интенсивные курсы химиотерапии.

Это можно объяснить следующими факторами:

- У пациентов с ОЛ в процессе проведения программной терапии уже заранее прогнозируется развитие агранулоцитоза, химиотерапия проводится им, как правило, в изолированных палатах. Антибиотики широкого спектра действия, а по показаниям и противогрибковые препараты, назначаются превентивно при снижении количества лейкоцитов менее $1 \times 10^9/\text{л}$ или на стадии фебрильной нейтропении. Пациенты же с ХЛЛ и ММ в большинстве случаев получают лечение в общих палатах, где высок риск инфицирования, и превентивная антибиотикотерапия им не проводится.

- ХЛЛ – гемобластоз, при котором имеет место тяжелый вторичный иммунодефицит, даже при отсутствии прогрессирования опухолевого процесса.

- При ХЛЛ и ММ пневмонии в большинстве случаев (70%) развиваются в терминальной стадии заболевания, когда имеет место неконтролируемый рост опухоли и тяжелый иммунодефицит, что наряду с проводимой химиотерапией способствует высокой заболеваемости бронхолегочными инфекциями.

Особенностью является преобладание грамположительной флоры, как возбудителей пневмонии, у боль-

ных ОЛ: 57% при ОЛЛ и 66% при ОМЛ. В то время как по сведениям литературы [2, 13, 14] при гемобластозах преобладает грамотрицательная флора. Данные по пациентам с ХЛЛ и ММ соответствуют общероссийским показателям – преобладают грамотрицательные возбудители: в 61% случаев при ХЛЛ и в 54% – при ММ.

Выводы

1. Пневмонии являются наиболее частым инфекционным осложнением ХЛЛ (39%) и ММ (35%) при проведении программной химиотерапии

2. Наиболее частыми осложнениями ОЛ при проведении программной химиотерапии являются фебрильная нейтропения и мукозит – в 30% случаев, соответственно. Пневмонии составляют 18% инфекционных осложнений при ОЛЛ и 21% при ОМЛ

3. У больных ОЛ отмечается преобладание грамположительных возбудителей, у пациентов с ХЛЛ преобладает грамотрицательная флора в качестве возбудителей нозокомиальной пневмонии.

4. Большинство пневмоний у больных ОЛ развивается в стадию индуцированного агранулоцитоза. Особенности пневмоний в этот период является их атипичное, тяжелое и затяжное течение, часто осложнившееся сепсисом и бактериально-токсическим шоком. У таких пациентов в легких вследствие дефицита нейтрофилов не формируется плотный воспалительный инфильтрат, дающий четкую клиническую и рентгенологическую картину пневмонии. Поэтому у них часто отсутствует характерная аускультативная картина пневмонии, при традиционном рентгенологическом исследовании выявить инфильтрацию в легких также не представляется возможным. У больных с агранулоцитозом при наличии лихорадки следует выполнять КТ легких независимо от аускультативной картины и без предварительной рентгенографии.

5. При соблюдении соответствующего санитарно-гигиенического режима в отделении, где проводится программная химиотерапия, применении современных

антибактериальных и антимикотических препаратов, препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и другой сопроводительной терапии, прогноз течения пневмоний в большинстве случаев благоприятный (при отсутствии неконтролируемого роста опухоли).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по гематологии: в 3-х т. / под ред. А.И.Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2002. Т.1. 280 с.
2. Программное лечение заболеваний системы крови / под ред. В.Г.Савченко М.: Практика, 2018. Т.2. 1256 с.
3. Гематология. Национальное руководство / под ред. О.А.Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015. 776 с.
4. Клиническая онкогематология: руководство для врачей. 2-е изд. / под ред. М.А.Волковой. М.: Медицина, 2007. 1120 с.
5. Респираторная медицина: руководство в 3-х т. / под ред. А.Г.Чучалина. М.: Литерра, 2017. Т.1. 640 с.
6. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века // Пульмонология. 2015. Т.25, №2. С.133–142. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142>
7. Bercault N., Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study // Crit. Care Med. 2001. Т.29, №12. P.2303–2309. doi: 10.1097/00003246-200112000-00012
8. Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р. Нозокомиальная пневмония у взрослых (национальные рекомендации) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009. Т.11, №2. С.100–142.
9. Bhadade R., Harde M., de Souza R., More A., Bharmal R. Emerging trends of nosocomial pneumonia in intensive care unit of a tertiary care public teaching hospital in Western India // Ann. Afr. Med. 2017. Vol.16, №3. P.107–113. doi: 10.4103/aam.aam_7_17
10. Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Григоренко А.А., Филатова Е.А. Бронхолегочные осложнения хронических лейкозов. Благовещенск: ДальГАУ, 2019. 167 с.
11. Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Приходько О.Б., Филатова Е.А., Мишкурова К.М., Федорова Н.А., Горячева С.А. Анализ заболеваемости гемобластозами и депрессиями кроветворения в Амурской области // Амурский медицинский журнал. 2018. №3(23). С.41–46. doi:10.22448/2311-5068
12. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G., Chastang C., Piguier H., Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M.T., Monconduit M., Belabbes S., Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariate survival analysis // Cancer. 1981. Vol.48, №1. P.198–206. doi: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cnrcr2820480131>3.0.co;2-v
13. Клясова Г.А., Мальчикова А.О., Тандилова К.С., Блохина Е.В., Паровичникова Е.Н., Кравченко С.К., Савченко В.Г. Лечение кандидемий, вызванных *Candida albicans* и *Candida non-albicans*, у больных с опухолями системы крови // Терапевтический архив. 2019. Т.91. №8. С.84–92. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000385
14. Новикова А.А., Клясова Г.А., Грибанова Е.О., Рыжко В.В., Туполева Т.А., Менделеева Л.П., Савченко В.Г. Инфекционные осложнения при различных программах противоопухолевой терапии у больных множественной миеломой // Клиническая онкогематология. 2019. Т.12, №2. С.231–239. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-231-239
15. Parovichnikova E., Troitskaya V., Galstyan G., Sokolov A., Kliasova G., Drovkov M., Fidarova Z., Gavrulina O., Tivikov R., Dvirnyk V., Obukhova T., Savchenko V. Evolution of efficacy in APL treatment within Russian multicenter trials 1992-2019 // HemaSphere. 2019. Vol.3, Iss.S1. P.793–794. doi: 10.1097/01.HS9.0000565408.06472.25

REFERENCES

1. Vorob'yov A.I., editor. Guide to Hematology. Moscow: N'yudiamed; 2002. Vol.1 (in Russian).
2. Savchenko V.G., editor. Program treatment of the blood system diseases. Moscow: Praktika; 2018. Vol.2 (in Russian).
3. Rukavitsyn O.A., editor. Hematology. National guidelines. Moscow: GEOTAR Media; 2015 (in Russian).
4. Volkova M.A., editor. Clinical Oncohematology: a Guide for Physicians. Moscow: Meditsina; 2007 (in Russian).
5. Chuchalin A.G., editor. Respiratory medicine. Moscow: Litera; 2017. Vol.1 (in Russian).
6. Chuchalin A.G. Pneumonia as an actual medical problem of the 21th century. *Russian Pulmonology* 2015; 25(2):133–142 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142>
7. Bercault N., Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Crit. Care Med.* 2001; 29(12):2303–2309. doi: 10.1097/00003246-200112000-00012

8. Chuchalin A.G., Gel'fand B.R. Nosocomial pneumonia in adults: national guidelines. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2009; 11(2):100–142 (in Russian).
9. Bhadade R., Harde M., de Souza R., More A., Bharmal R. Emerging trends of nosocomial pneumonia in intensive care unit of a tertiary care public teaching hospital in Western India. *Ann. Afr. Med.* 2017; 16(3):107–113. doi: 10.4103/aam.aam_7_17
10. Voytsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Grigorenko A.A., Filatova E.A. Bronchopulmonary complications of chronic leukemia. Blagoveshchensk: DalGAU; 2019 (in Russian).
11. Voytsekhovskiy V.V., Yesenina T.V., Prikhod'ko O.B., Filatova E.A., Mishkurova K.M., Fedorova N.A., Goryacheva S.A. Analysis of morbidity with hemoblastosis and depression of the blood in the Amur Region. *Amurskiy Meditsinskiy Zhurnal* 2018; 41–46 (in Russian). doi:10.22448/AMJ.2018.3.41-46
12. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G., Chastang C., Piguier H., Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M.T., Monconduit M., Belabbes S., Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48(1):198–206. doi: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cnrcr2820480131>3.0.co;2-v
13. Klyasova G.A., Malchikova A.O., Tandilova K.S., Blokhina E.V., Parovichnikova E.N., Kravchenko S.K., Savchenko V.G. Treatment of candidaemia caused by *Candida albicans* and *Candida non-albicans* in patients with hematological malignancies. *Ther. archive.* 2019; 91(8): 84–92 (in Russian). doi: 10.26442/00403660.2019.08.000385
14. Novikova A.A., Klyasova G.A., Gribanova E.O., Ryzhko V.V., Tupoleva T.A., Mendelev L.P., Savchenko V.G. Infectious Complications in Multiple Myeloma Patients Receiving Various Antitumor Regimens. *Clinical Oncohematology* 2019; 12(2):231–239 (in Russian). doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-231-239
15. Parovichnikova E., Troitskaya V., Galstyan G., Sokolov A., Kliasova G., Drovkov M., Fidarova Z., Gavrilina O., Tivikov R., Dvirnyk V., Obukhova T., Savchenko V. Evolution of efficacy in APL treatment within Russian multicenter trials 1992–2019. *HemaSphere* 2019; 3(S1):793–794. doi: 10.1097/01.HS9.0000565408.06472.25

Информация об авторах:

Анастасия Андреевна Синюк, врач клинической лабораторной диагностики, младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; e-mail: amur.asua@gmail.com

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Author information:

Anastasia A. Sinyuk, MD, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: amur.asua@gmail.com

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Поступила 27.04.2020
Принята к печати 20.05.2020

Received April 27, 2020
Accepted May 20, 2020