

Клинико-диагностические особенности пневмонии у гематологических больных

Т.Н. Александрова^{1,2}, И.И. Мулина¹, В.Н. Ядрихинская³, А.Н. Санникова¹,
С.Н. Парфенова¹, А.М. Попова¹, И.Е. Соловьева¹

Clinical and diagnostic features of pneumonia in hematological patients

T.N. Alexandrova, I.I. Mulina, V.N. Yadrikhinskaya, A.N. Sannikova, S.N. Parfenova,
A.M. Popova, I.E. Solovyova

1 – ГАУ РС (Я) Республиканская больница №1 «Национальный центр медицины», г. Якутск, 2 – ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», г. Якутск, 3 – ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», г. Якутск

Ключевые слова: инфекции, пневмония, химиотерапия, агранулоцитоз

Резюме

Клинико-диагностические особенности пневмонии у гематологических больных

Т.Н. Александрова, И.И. Мулина, В.Н. Ядрихинская, А.Н. Санникова, С.Н. Парфенова, А.М. Попова, И.Е. Соловьева

Цель работы: изучить клинические особенности течения пневмоний у гематологических больных, получающих химиотерапию.

Материал и методы: проведен ретроспективный анализ историй болезни 40 пациентов, госпитализированных в отделение гематологии в период с 2013 по 2018 гг. с диагнозами острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз и хронический лимфолейкоз.

Результаты: Развитие пневмонии зарегистрировано у 50,0% (20/40) пациентов, из них 70,6% пневмоний у больных острыми лейкозами (ОЛ), получающими индукцию ремиссии. Пневмонии в период нейтропении отличались отсутствием четкой легочной симптоматики и быстротой развития осложнений. Основным клиническим проявлением являлась фебрильная лихорадка. У всех пациентов пневмония на фоне нейтропении имела тяжелое течение и в 35% (7/20) осложнялась острой дыхательной недостаточностью. У пациентов с клинически доказанной пневмонией при микробиологическом патологическая микрофлора чаще представлена грибами рода *Candida* (45%, 9/20) и грамотрицательной микрофлорой (*Klebsiella* spp.) – 35% (7/20). У 20% пациентов (4/20) был установлен диагноз инвазивного аспергиллеза (ИА).

В качестве стартовой антибактериальной терапии чаще применялись цефалоспорины III поко-

Александрова Туйара Никоновна – врач-гематолог ГАУ РС (Я) Республиканская больница №1 «Национальный центр медицины», младший научный сотрудник лаборатории наследственной патологии, ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», г. Якутск. alexandrova_tuuyaga@mail.ru

Мулина Инна Ивановна – заведующий отделением гематологии ГАУ РС (Я) Республиканская больница №1 «Национальный центр медицины», главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия)

Ядрихинская Вера Николаевна – доцент кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология» ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», г. Якутск

Санникова Анна Николаевна – врач гематолог ГАУ РС (Я) Республиканская больница №1 «Национальный центр медицины»

Парфенова Светлана Николаевна – врач гематолог ГАУ РС (Я) Республиканская больница №1 «Национальный центр медицины»

Попова Алина Михайловна – врач гематолог ГАУ РС (Я) Республиканская больница №1 «Национальный центр медицины»

Соловьева Ирина Еремеевна – врач гематолог ГАУ РС (Я) Республиканская больница №1 «Национальный центр медицины»

ления (23,3%), комбинированный препарат – цефоперазон/сульбактам (27,9%) и IV поколения (9,3%). Летальность от инфекционных осложнений у больных ОЛ в индукционный период составила 25% (6/24). Течение инфекционного процесса в данной группе пациентов отличалось сочетанным поражением респираторного тракта и желудочно-кишечного тракта.

Пневмония на фоне нейтропении имеет тяжелое и затяжное течение с высокой частотой развития легочных и системных осложнений, вплоть до летального исхода.

Ключевые слова: инфекции, пневмония, химиотерапия, агранулоцитоз

Abstract

Clinical and diagnostic features of pneumonia in hematological patients

T.N. Alexandrova, I.I. Mulina, V.N. Yadrikhinskaya, A.N. Sannikova, S.N. Parfenova, A.M. Popova, I.E. Solovyova

Aim: analysis of clinical features of pneumonia in patients with hematological malignancies receiving chemotherapy.

Materials and methods: we performed a retrospective analysis of medical reports of 40 patients with acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia and chronic lymphatic leukemia hospitalized in the hematology department from 2013 to 2018.

Results: Pneumonia was registered in 50,0% (20/40) of patients, of which 70,6% were seen in patients with acute leukemia administered with induction chemotherapy. Pneumonia during neutropenia was characterized by the absence of clear pulmonary symptoms and the rapidity of complications. Main clinical manifestation was presented by fever. All neutropenic patients with pneumonia demonstrated a severe course of disease. Acute respiratory failure was developed in 35% of patients (7/20). Microbiological agents are more often represented by *Candida* fungi (45%, 9/20) and gram-negative microorganism (*Klebsiella* spp.) – 35% (7/20) in patients with clinically proven pneumonia. 20% of patients (4/20) were diagnosed with invasive aspergillosis.

First-line antibacterial therapy include III generation cephalosporins (23,3%), combined drug cefoperazone/sulbactam (27,9%) and IV generation of cephalosporins (9,3%). Mortality from infection in patients with acute leukemia during induction chemotherapy was 25% (6/24). In this patients infectious process affected respiratory and gastrointestinal system.

Pneumonia in neutropenic patients has severe and prolonged course with a high incidence of pulmonary and systemic complications including death.

Key words: infections, pneumonia, chemotherapy, agranulocytosis

Введение

Современные стратегии лечения гемобластозов, включающие высокодозные протоколы полихимиотерапии (ПХТ) и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), сопряжены с повышенным риском развития инфекционных осложнений [1, 2]. Частота инфекционных осложнений при цитостатической терапии гемобластозов составляет 80% и более [2]. Тяжелые инфекционные осложнения, развивающиеся в период миелотоксического агранулоцитоза, являются основной причиной высокой летальности в период индукционного лечения и в постремиссионный период. Основными факторами, определяющими развитие инфекций у иммунокомпрометированных больных, являются нейтропения (глубина, длительность и быстрота развития), нарушения клеточного и гуморального иммунитета, повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта, наличие центрального венозного катетера [3].

Характер течения инфекции у больных гемобластозами имеет ряд особенностей, которые включают скудность клинической картины, стремительность в развитии, полиэтиологичность. Наиболее частым проявлением инфекционного процесса в период нейтропении является лихорадка неясной

этиологии, при которой не удается верифицировать очаг и возбудителя инфекции, реже встречаются клинически и микробиологически доказанные инфекции [4, 5]. Пневмония, наряду с бактериемией, относится к наиболее тяжелым вариантам проявления инфекций, способствует возникновению сепсиса и септического шока и нередко приводит к развитию летального исхода.

Цель работы

Изучить клинические особенности течения пневмоний у гематологических больных, получающих химиотерапию.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 40 пациентов, госпитализированных в отделение гематологии в период с 2013 по 2018 гг. с диагнозами острый миелоидный лейкоз (ОМЛ, n=18), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ, n=6) и хронический лимфолейкоз (ХЛЛ, n=16). Средний возраст пациентов с ОМЛ составил $40 \pm 15,6$ лет, с ОЛЛ – $35 \pm 13,4$ лет, с ХЛЛ – $56,3 \pm 9,8$ лет. Анализировали частоту развития пневмоний в период проведения

ПХТ и межкурсовых перерывов, клинико-рентгенологические данные и результаты микробиологических исследований. Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010.

Результаты исследований

Развитие пневмонии зарегистрировано у 50,0% (20/40) пациентов, из них 42,5% – (17/40) пациенты с острыми лейкозами (ОЛ) и 7,5% (3/40) пациенты с ХЛЛ. Установлено, что 70,6% (12/17) пневмоний у больных с ОЛ развивались на этапе индукции ремиссии. Пневмонии в период нейтропении отличались отсутствием четкой легочной симптоматики и быстротой развития осложнений. Во всех случаях пневмония начиналась с повышения температуры тела до 38-40°C, жалобы на кашель предъявляли только 15% (3/20) пациентов. Лихорадка, в среднем, длилась $9 \pm 11,8$ дней. Аускультативно хрипы

над зоной поражения удалось выслушать только у 20% (4/20) больных, в остальных случаях аускультативная картина представлена ослабленным дыханием.

У всех пациентов пневмония на фоне нейтропении имела тяжелое течение. Среди легочных осложнений пневмонии диагностировали отек легких (40%, 8/20), парапневмонический плеврит (20%, 4/20), деструкцию ткани легкого (15%, 3/20), компрессионные ателектазы (10%, 2/20), пневмоторакс (5%, 1/20) и кровохарканье (5%, 1/20). Острая дыхательная недостаточность 3-4 ст., требующая проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) наблюдалась в 35% (7/20). Среди внелегочных осложнений наблюдались септицемия, синдром полиорганной недостаточности и ДВС-синдром.

У пациентов с клинически доказанной пневмонией при микробиологическом исследовании мокроты в 20% случаев (4/20) выделены ассоциации микроорганизмов, в 35% (7/20) – моноинфекция, а

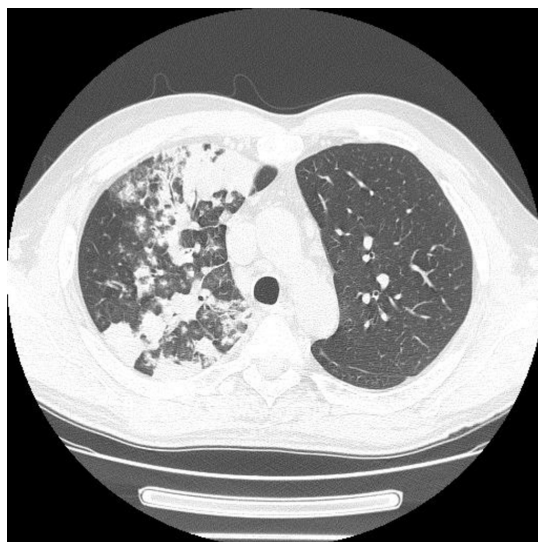


Рис 1. Изменения по типу «матового стекла» у пациента с доказанным ИА

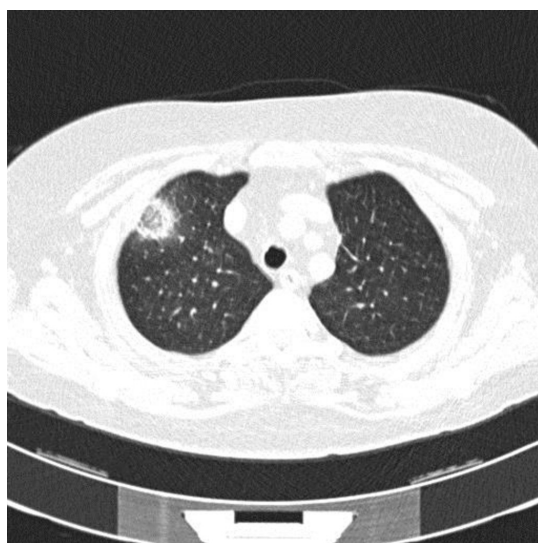


Рис 2. Аспергиллома S1 правого легкого у пациентки с вероятным ИА

в 45% случаев (9/20) выявить возбудитель не удалось. Патологическая микрофлора чаще представлена грибами рода *Candida* (45%, 9/20) и грамотрицательной микрофлорой (*Klebsiella* spp.) – 35% (7/20). Частота выявления неферментирующих бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*) составила 20% (4/20), грамположительной микрофлоры (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Moraxella* spp.) – 15% (3/20). Реже высевались анаэробные бактерии (*Pantoea agglomerans* и *Serratia* spp.) – 10% (2/20).

Бронхоскопия с исследованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) выполнена в 35% случаев (7/20) пневмоний, из них положительные посевы наблюдались у 3 пациентов (15%). Показаниями к проведению инвазивной процедуры являлись изменения в легких по данным компьютерной томографии (КТ), отсутствие эффекта от проводимой антибактериальной терапии, подозрение на грибковую пневмонию.

Диагноз инвазивного аспергиллеза (ИА) установлен в 20% случаев (4/20) от всех пневмоний, из них доказанный ИА (выявление мицелиев гриба при гистологическом исследовании материала) установлен 1 пациенту, вероятный ИА (выявление культуры *Aspergillus* spp. в мокроте и/или БАЛ) – 3 пациентам. Клиническая картина ИА была неспецифической, что затрудняет его своевременную диагностику. Только в одном случае ИА легких манифестировал кровохарканьем, отражающим тенденцию аспергилл к инвазии в легочные сосуды. Однако и этот симптом не является строго специфичным. При КТ исследовании легких выявляли изменения по типу «матового стекла» (рис.1), неспецифические очаговые/диссеминированные инфильтративные изменения, и в одном случае – полостное образование в легких – аспергиллому (рис.2). Патогномичные признаки грибкового поражения легких (симптомы «серпа» и «ореола») не выявлялись.

В качестве стартовой антибактериальной терапии чаще применялись антибактериальные препараты группы цефалоспоринов – III поколения (23,3%), комбинированный препарат цефоперазон/сульбактам (27,9%) и IV поколения (9,3%). При неэффективности антибактериальной терапии первой линии назначались карбапенемы, при подозрении на грамположительную инфекцию – ванкомицин, даптомицин. В качестве противогрибковых препаратов применялись вориконазол, позаконазол, микафунгин и каспофунгин.

Летальность от инфекционных осложнений у больных ОЛ составила 25% (6/24). Большинство случаев летальных исходов наблюдались в период индукции ремиссии, что подтверждает наибольшую сложность данного этапа лечения. Течение инфекционного процесса в данной группе пациентов отличалось «мультифокусностью» с сочетанным поражением респираторного тракта и желудочно-кишечного тракта. В половине случаев наблюдалось наложение грибковой инфекции на бактериальную,

что значительно ухудшает прогноз.

Обсуждение результатов

Спектр инфекционных осложнений у больных с разными гемобластозами отличается как за счет разных патофизиологических основ иммунодефицита, так и интенсивности программ лечения. Согласно данным литературы, у больных ОЛ в период индукционной и консолидирующей ПХТ частота инфекций может достигать 80–100% [6]. Частота инфекционных осложнений у больных ХЛЛ увеличивается в процессе опухолевой прогрессии, достигая 75% на терминальной стадии [7].

При анализе этапов химиотерапии был подтвержден факт, что индукционный период является самым опасным этапом лечения, сопряженным с развитием большого числа разнообразных инфекционных осложнений. Согласно результатам клинических исследований, тяжелые инфекционные осложнения, перенесенные в период индукции ремиссии, существенно сказываются на общей выживаемости больных ОЛ: так, двухлетняя выживаемость больных, у которых были зарегистрированы только легкие осложнения, составляет 75%, а тяжелые – 30% [8].

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 [4]. Одной из важнейших проблем при диагностике и подборе антибактериальной терапии является идентификация возбудителя инфекции. Анализ собственных данных показал, что при проведении микробиологического исследования мокроты в 45% случаев клинически доказанной пневмонии выявить возбудитель не удается. Другой проблемой низкой диагностической значимости исследования мокроты является возможность контаминации образцов условно-патогенной флорой, колонизирующей слизистые оболочки ротовой полости и верхних дыхательных путей. Исходя из этого, в настоящее время стандартом микробиологической верификации пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов считается исследование бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ) [9, 10]. Однако, согласно данным клинико-эпидемиологических исследований, при традиционном культуральном исследовании БАЛ частота идентификации возбудителя составляет лишь 25-51% [9].

Ведущей грибковой инфекцией в современной гематологии является ИА. Отсутствие строго специфических клинико-рентгенологических симптомов и возможные ложноотрицательные результаты микологических исследований затрудняют раннюю диагностику ИА [11]. В Российском многоцентровом клиническом исследовании было показано, что при посевах различных субстратов *Aspergillus* spp. были

выделены лишь в 31% случаев, при прямой микроскопии наличие нитей септированного мицелия отмечали у 20% больных. При серологическом исследовании у пациентов с поражением легких тест на галактоманнан был положительным в сыворотке крови в 45% случаев [12].

Заключение

Пневмония на фоне нейтропении имеет тяжелое и затяжное течение с высокой частотой развития легочных и системных осложнений, вплоть до летального исхода. Отсутствие четкой клинической картины и стремительность в развитии определяют необходимость активной диагностики для выявления очага и возбудителя инфекции, раннего назначения адекватной антибактериальной терапии. В структуре возбудителей пневмонии ведущее место занимает *Klebsiella spp.*, однако несмотря на использование современных методов микробиологического исследования, идентифицировать возбудитель не всегда удается.

Литература

1. В.Н. Чеботкевич, С.С. Бесмельцев, Е.Е. Киселева и др. Клинико-микробиологическая характеристика инфекций кровотока у онкогематологических больных / Гемобластозы: диагностика, лечение, сопроводительная терапия. 2016; 11(3): 58-67.
2. Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. – М.: Практика, 2012. – 1056 с.
3. Рукавицын О.А. Гематология: национальное руководство / О.А. Рукавицын. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 776 с.
4. Особенности диагностики и лечения пневмонии у онкогематологических больных при агранулоцитозе / В.В. Войцеховский, Ю.С. Ландышев, С.Ю. Ландышев и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010; 2: 27-30.
5. В.Н. Чеботкевич, В.В. Бурyleв, Е.И. Кайтанджан и др. Этиологические и клинические особенности инфекционных осложнений при гемобластозах / Гемобластозы: диагностика, лечение, сопроводительная

терапия. 2010; 4: 14-19.

6. В.А. Ожмат, Г.А. Клясова, Е.Н. Паровичникова и др. Спектр и этиология инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами на этапах индукции и консолидации ремиссии / Гематология и трансфузиология. 2017; 1: 9-15.

7. Синюк А.А. Ретроспективный анализ инфекционных осложнений у больных гемобластозами / Амурский медицинский журнал. 2009; 5(1): 66-70.

8. Торопова И.Ю. Клинический мониторинг инфекционных осложнений у больных гемобластозами на фоне программной химиотерапии: дис. канд. мед. наук: 14.01.21 / Торопова Инесса Юрьевна. – Москва, 2015. – 89 с.

9. Scott E. Evans, David E. Ost. Pneumonia in the neutropenic cancer patient / Current Opin Pulm Med. 2015; 21(3): 260-271

10. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM) Ellen Jo Baron, J. Michael Miller, Melvin P. Weinstein et al / Clinical Infectious Diseases 2013; 57(4): 22-121

11. Alario A and Bretagne S. Challenges in microbiological diagnosis of invasive Aspergillus infections [version 1; referees: 2 approved] F1000Research 2017, 6(F1000 Faculty Rev):157 (doi: 10.12688/f1000research.10216.1)

12. Клясова Г.А. Профилактика, диагностика и лечение инвазивных микозов в многопрофильном стационаре у взрослых больных / Медицинский алфавит. 2015; 20(4): 37-48.