

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
АМУРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ

На правах рукописи

СИНЮК
Анастасия Андреевна

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И КРИТЕРИИ
ПРОГНОЗА БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ
ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

3.1.29 – пульмонология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент ВОЙЦЕХОВСКИЙ
Валерий Владимирович

г. Благовещенск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 3 |
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| Глава 1. Обзор литературы | 12 |
| 1.1. Анализ инфекционных осложнений у онкогематологических больных при проведении программной терапии..... | 12 |
| 1.2. Пневмонии у больных гемобластозами..... | 22 |
| 1.3. Антимикробная терапия пневмонии при гемобластозах..... | 31 |
| 1.4. Оценка прогноза пневмонии | 33 |
| Глава 2. Клиническая характеристика обследованных больных и методы исследования, использованные в работе | 35 |
| 2.1. Описание проведенного исследования и клиническая характеристика обследованных больных..... | 35 |
| 2.2. Методы исследования..... | 44 |
| Глава 3. Результаты собственных исследований | 46 |
| 3.1. Структура инфекционных осложнений гемобластозов в Амурской области (2012-2019 гг.)..... | 46 |
| 3.2. Клинические особенности и критерии прогноза бактериальных пневмоний у больных ОЛ..... | 49 |
| 3.3. Клинические особенности и критерии прогноза бактериальных пневмоний у больных ХЛЛ..... | 75 |
| 3.4. Клинические особенности и критерии прогноза бактериальных пневмоний у больных ММ..... | 98 |
| 3.5. Клинические особенности и критерии прогноза бактериальных пневмоний у больных ХМПЗ в острой фазе заболевания..... | 114 |
| 3.6. Анализ чувствительности и резистентности к антибиотикам возбудителей пневмонии при гемобластозах..... | 122 |
| Глава 4. Обсуждение полученных результатов | 124 |
| ВЫВОДЫ | 137 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 139 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 140 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АОКБ** - Амурская областная клиническая больница
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
БК – бластный криз
БС – бронхиальный смыв
ВП – внебольничная пневмония
ДИ – доверительный интервал
ДН – дыхательная недостаточность
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИП – истинная полицитемия
ИЭ – инфекционный эпизод
КТ – компьютерная томография
ММ – множественная миелома
МН – миеломная нефропатия
НИ – нозокомиальная инфекция
НП – нозокомиальная пневмония
ОГК – органы грудной клетки
ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ – острые миелоидные лейкозы
ОПН – острая почечная недостаточность
ОШ – отношение шансов
ОР – относительный риск
ПН – почечная недостаточность
ПМФ – первичный миелофиброз
ПНП – поздняя нозокомиальная пневмония
РНП – ранняя нозокомиальная пневмония
СЛП – специфический лимфопролиферативный плеврит
ФБС – фибробронхоскопия
ХБП – хроническая болезнь почек
ХЛЛ – хронический лимфолейкоз
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХЛПЗ – хронические лимфопролиферативные заболевания
ХМЛ – хронический миелолейкоз
ХМПЗ – хронические миелопролиферативные заболевания
ЧДД – частота дыхательных движений

ВВЕДЕНИЕ

В XXI столетии были достигнуты значительные успехи в лечении многих злокачественных заболеваний крови, которые раньше считали фатальными. Программная цитостатическая терапия гемобластозов на современном этапе позволяет добиваться длительных ремиссий и даже выздоровления многих пациентов [5, 32]. Но побочными эффектами цитостатической терапии являются ее осложнения в т.ч. инфекционного генеза [5]. Интеркуррентные инфекции, развившиеся у больных гемобластомами, могут быть причинами летального исхода даже при отсутствии терминальной стадии основного заболевания [84]. Основными предикторами, от которых во многом зависит риск присоединения инфекции и ее неблагоприятного исхода, при гемобластозе считаются быстрота развития, тяжесть, длительность нейтропении и другая патология иммунной системы, спектр и дозы применяемых цитостатиков, наличие центрального венозного катетера, нарушение целостности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [53]. Тяжелые инфекции, присоединяются при снижении количества нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ (нейтропения IV степени/тяжелая нейтропения) [33, 95].

Нозокомиальные инфекции – самые распространенные и тяжелые осложнения онкогематологических заболеваний. Часто развиваются нозокомиальные пневмонии (НП), которые имеют тяжелое и атипичное течение [12]. Диагностике и лечению инфекционных осложнений гемобластозов, в т.ч. и пневмоний, на современном этапе посвящено большое количество публикаций. Однако большинство из них посвящено критическим состояниям: сепсису/фебрильной нейтропении, ИВЛ-ассоциированным пневмониям, острой дыхательной недостаточности, септическому шоку и др. осложнениям тяжелой нейтропении. Отмечается, что частота и этиология бактериальных пневмоний, возникающих у больных гемобластомами, остаются неизвестными и требуют изучения [40].

Клиническая диагностика НП является сложной задачей и продолжает разрабатываться [35, 61]. Часто встречается как гиподиагностика, так и гипердиагностика НП [61]. В настоящее время представлена новая концепция патоморфогенеза и клиники НП, основанная на стратегии реагирования организма на инфекцию, с выделением трех вариантов течения заболевания: типичный, скрытый и малосимптомный [35]. Однако в настоящее время она лишь частично применена у онкогематологических больных [35]. В то же время пневмонии у этих пациентов имеют свои значительные особенности в зависимости от варианта гемобластоза.

НП имеют свои этиологические особенности во всех лечебных учреждениях различных государств и регионов, поэтому актуально исследование локальной микробиологической флоры, ее чувствительности и резистентности к антибиотикам в каждом стационаре [53, 57]. В Амурской области Н.В. Коржова (2019) изучила особенности клиники, диагностики и лечения госпитальных пневмоний в основных многопрофильных стационарах региона [57, 58, 59], получены данные об особенностях течения НП в специализированных отделениях и отделениях реанимации и интенсивной терапии; но в этой работе не были рассмотрены особенности НП у больных гемобластозами.

В мировой практике и в Российской Федерации проводятся исследования, в т.ч. многоцентровые в гематологических отделениях различных лечебных учреждениях разных регионов, по верификации возбудителей нозокомиальных инфекций у онкогематологических больных, их чувствительности и резистентности к антибиотикам [53]. В Амурской области В.В. Войцеховский (1999, 2009) описал особенности пневмоний при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) и множественной миеломе (ММ); по данным автора, заболеваемость, эффективность лечения и прогноз пневмонии при этих гемобластозах зависят от стадии опухолевой прогрессии, выраженности иммунодефицита, особенностей проведения индукции ремиссии, специфических бронхолегочных проявлений этих заболеваний [17, 18]. Однако за прошедшее время программы терапии хронических лимфопролиферативных заболеваний (ХЛПЗ) изменились. Кроме того, в

указанных работах не приведены данные о заболеваемости пневмониями на различных этапах программной терапии и клинических вариантах их течения при ХЛПЗ.

Недостаточно работ посвящено особенностям внебольничных пневмоний (ВП) при хронических гемобластозах.

Неблагоприятный исход пневмонии при гемобластозах традиционно ассоциируется с такими ее серьезными осложнениями, как острая дыхательная недостаточность (ОДН), требующая искусственной вентиляции легких (ИВЛ), бактериемия, сепсис и септический шок, предлеченность глюкокортикоидами [30, 31, 39, 60]. В то же время недостаточно выполнено работ, освещающих факторы риска развития и неблагоприятного исхода пневмонии, связанных с самими гемобластозами.

Современные шкалы прогноза пневмонии предусматривают наличие онкопатологии в т.ч. системы крови, иммунодефицит, применение цитостатической и гормональной терапии. Но они не учитываются особенности каждого гемобластоза, временные рамки опухолевой прогрессии, стадию, этап терапии, наличие других осложнений лейкоза или лимфомы, программной терапии т.д.

В связи с вышеизложенным, представляется весьма актуальным изучение эпидемиологии бактериальной пневмонии при гемобластозах на разных этапах программной терапии, выделение клинических вариантов ее течения, определение факторов риска развития пневмонии и ее исхода.

Цель исследования

Изучить этиологию и клинические особенности пневмонии у больных гемобластозами для определения факторов риска ее развития и неблагоприятного исхода.

Задачи исследования

1. Изучить структуру инфекционных осложнений и место пневмонии в ней у больных гемобластозами, проживающих в Амурской области.
2. Установить частоту развития бактериальной пневмонии в зависимости варианта, стадии гемобластоза и этапа его программного лечения.

3. Определить прогностически значимые факторы риска развития бактериальной пневмонии у пациентов с наиболее распространенными онкогематологическими заболеваниями.

4. Описать особенности клинической картины пневмонии при различных вариантах гемобластозов.

5. Провести анализ спектра причинных возбудителей, их чувствительности и резистентности к антибактериальным препаратам у пациентов с пневмонией при проведении программной терапии гемобластозов.

6. Определить факторы риска неблагоприятного исхода пневмонии при различных вариантах гемобластозов.

Научная новизна

Это первая в Амурской области и Дальневосточном регионе работа, посвященная изучению структуры инфекционных осложнений и эпидемиологии пневмоний, развившихся при проведении программной химиотерапии у больных гемобластомами. В результате исследования были установлены закономерности развития пневмонии в зависимости от варианта и стадии гемобластоза, этапа его программного лечения.

Впервые в Амурской области и Дальневосточном регионе изучена этиология нозокомиальных пневмоний у больных различными вариантами опухолей системы крови. У больных онкогематологическими заболеваниями часто диагностируется поздняя нозокомиальная пневмония (ПНП) сочетанной бактериальной этиологии с преобладанием грамотрицательных возбудителей (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp*, *Acinetobacter*). При внебольничных (ВП) и ранних госпитальных (РНП) пневмониях преобладает грамположительная флора, в большинстве случаев *Streptococcus pneumoniae*.

Впервые описаны особенности трех вариантов течения НП – типичного, скрытого и малосимптомного при наиболее распространенных онкогематологических заболеваниях. Установлено, что при гемобластозах ПНП в своем дебюте часто имеют скрытый (когда клинические проявления гемобластоза и/или

его осложнений преобладают над симптомами пневмонии) и малосимптомный (с минимальными физикальными признаками легочного инфильтрата, тяжелыми внелегочными осложнениями и ДН) варианты течения. Для РНП и ВП характерен типичный вариант течения пневмонии.

Впервые проведен анализ факторов риска развития пневмонии и ее летального исхода в связи с особенностями варианта гемобластоза и соматического статуса пациента.

Теоретическая и практическая значимость

Установлены закономерности развития пневмонии на различных этапах программной цитостатической терапии гемобластозов.

Проведен анализ причин, способствующих развитию воспалительного процесса в легких при наиболее распространенных вариантах онкогематологических заболеваний. Определены факторы риска летального исхода у таких больных. Результаты работы позволят прогнозировать развитие пневмонии и ее неблагоприятного исхода при гемобластозах.

Получены новые данные о проявлениях внебольничных и госпитальных пневмоний у больных онкогематологическими заболеваниями, в том числе с летальным исходом.

Даны рекомендации по формированию группы высокого риска развития пневмонии и ее летального исхода с учетом установленных неблагоприятных прогностических факторов.

С учетом большого количества НП, протекающих со скрытым и малосимптомными вариантами, следует проводить постоянное наблюдение за динамикой основного заболевания и основными признаками пневмонии при ее присоединении, у пациентов в тяжелом состоянии – динамическое КТ-исследование с целью ранней диагностики НП.

Внедрение полученных результатов

Результаты исследования внедрены в практику работы специализированных отделений ГАУЗ АО АОКБ, отделения гематологии, пульмонологии, РАО, клинко-диагностической, бактериологической и иммунологической лаборато-

рий АОКБ и ДНЦ ФПД. Материалы исследования используются при проведении практических занятий и лекций со студентами, клиническими ординаторами и интернами, врачами, обучающимися на факультете повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Амурской государственной медицинской академии.

Методология и методы исследования

Основа методологического диссертационного исследования: научные достижения отечественных и зарубежных ученых, клинические рекомендации в области диагностики и лечения ВП и НП. Объект исследования: больные гемобластозами – острыми лейкозами (ОЛ), ХЛЛ, ММ, хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ) – хроническим миелолейкозом (ХМЛ), первичным миелофиброзом (ПМФ), истинной полицитемией (ИП). Предмет исследования: клинические особенности пневмонии при гемобластозах, верификация причинных возбудителей пневмонии, диагностика пневмонии, оценка эффективности антимикробной и др. терапий.

Положения, выносимые на защиту

1. Пневмонии занимают второе место в структуре инфекционных осложнений ХЛПЗ, и четвертое место среди инфекционных осложнений ОЛ. При ХМПЗ в хронической фазе, пневмонии развиваются очень редко, в острой фазе ХМПЗ (бластный криз), госпитальные пневмонии являются самой распространенной интеркуррентной инфекцией.

2. У больных гемобластозами большее количество пневмоний присоединяется при проведении индукции, консолидации ремиссии и паллиативной терапии. При ОЛ и в острой фазе ХМПЗ в большинстве случаев диагностируются поздние нозокомиальные пневмонии. При ХЛПЗ регистрируются как нозокомиальные (в $\frac{3}{4}$ случаев поздние), так и внебольничные пневмонии.

3. Факторами риска развития пневмонии являются: при ОЛ – длительность нейтропении $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ более 7 дней, поражение кишечника, коморбидность 3-4 по шкале CIRS по заболеваниям сердечно-сосудистой и дыхательной систем, тяжелый геморрагический синдром; при ХЛПЗ – статус 3-4 по шкале

ЕСОG, поздние стадии опухолевой прогрессии, рецидив, при ХЛЛ – тяжелая гипогаммаглобулинемия; при ХМПЗ в острой фазе - статус 3-4 по шкале ЕСОG, нейтропения $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ более 7 дней.

4. При ПНП у больных гемобластозами преобладают грамотрицательные возбудители (*E. coli*, *K. pneumonia*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp*, *Acinetobacter*), широко распространены ассоциации микроорганизмов. При ВП и РНП преобладает грамположительная флора, в большинстве случаев – *S. Pneumonia*.

5. При гемобластозах ПНП в дебюте заболевания часто протекают в скрытом и малосимптомном вариантах. При скрытом варианте клинические проявления гемобластоза и/или его осложнений преобладают и нивелируют симптомы пневмонии. Малосимптомный вариант протекает с минимальными физикальными признаками легочного инфильтрата, выраженными внелегочными осложнениями пневмонии и тяжелой дыхательной недостаточностью. Для ВП и РНП характерен типичный вариант течения пневмонии.

6. Специфичными для гемобластоза факторами риска летального исхода пневмонии являются: тяжелый соматический статус, скрытый вариант течения пневмонии, тяжелый геморрагический синдром; при ОЛ дополнительно – наличие рецидива, тяжесть и длительность нейтропении, при ХЛЛ – тяжелая гипогаммаглобулинемия.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений в группах, позволяющих проводить статистическую обработку и формулировать выводы. Статистическую обработку исследования проводили с применением пакета прикладных программ STATISTICA 10.0.

Апробация работы

Материалы проведенного исследования представлены на XII международном конгрессе «Доказательная медицина – основа современного здравоохранения» (Хабаровск 2013 г), Российско-китайском фармацевтическом форуме (Благовещенск, 2013), VI съезде пульмонологов Сибири и Дальнего Во-

стока (Благовещенск, 2015 г.), межрегиональной научно-практической конференции «Качественная клиническая практика» (Хабаровск, 2015), межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапевтической практики» (Хабаровск, 2016).

Публикации

По результатам исследования опубликовано 13 печатных работ, из них 3 в журналах и изданиях, определенных перечнем ВАК Минобрнауки РФ.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований («результаты собственных исследований», «обсуждение полученных результатов»), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, содержащего 196 источников (110 отечественных и 86 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 43 таблицами, 28 рисунками.

Личный вклад автора

Материал, представленный в диссертации, получен, обработан, проанализирован лично автором. Автором самостоятельно выполнены: набор клинического материала, разработка индивидуальной карты пациентов, дизайна исследования, алгоритма диагностики и мониторинга результатов лечения, статистическая обработка результатов исследования, анализ отечественной и зарубежной литературы, планирование разделов работы и написание всех разделов диссертации, интерпретация результатов исследования. Обследование и лечение пациентов проведены совместно с врачами гематологического и пульмонологического отделений ГАУЗ АО «АОКБ», клинико-диагностической и бактериологической лабораторий. Доля участия в сборе материала – 90%, в анализе и систематизации данных – 100%.

Заключение этической комиссии

Методы работы были одобрены этической комиссией ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Анализ инфекционных осложнений у онкогематологических больных при проведении программной терапии

Программная цитостатическая терапия гемобластозов на современном этапе позволяет добиваться длительных ремиссий и в ряде случаев даже выздоровления при многих заболеваниях системы крови, в прошлом веке считавшихся неизлечимыми [5, 32, 54, 84, 85]. Сегодня программная терапия онкогематологических заболеваний включает такие опции как высокодозная полихимиотерапии (ПХТ) и трансплантация гемопоэтических стволовых гемопоэтических клеток (ТГСК) [5, 32, 54]. Успехи программной терапии во многом достигнуты благодаря интенсификации химиотерапии [5]. Но в процессе цитостатического лечения развиваются и серьезные инфекционные и неинфекционные осложнения [5, 32, 42, 187]. Присоединение интеркуррентной инфекции может стать причиной смерти пациента, даже при отсутствии у него прогрессирования гемобластоza [22, 108]. Инфекционные осложнения регистрируются в 80% и более при проведении программной терапии гемобластозов [53].

Под термином «нейтропения» понимают снижение количества лейкоцитов в крови. Различают четыре степени нейтропении: 1 степень – количество нейтрофилов <2000 клеток/мкл, но ≥ 1500 клеток/мкл ($<2,0 \times 10^9/\text{л}$, но $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$); 2 степень – количество нейтрофилов <1500 клеток/мкл, но ≥ 1000 клеток/мкл ($<1,5 \times 10^9/\text{л}$, но $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$); 3 степень – количество нейтрофилов <1000 клеток/мкл, но ≥ 500 клеток/мкл ($<1,0 \times 10^9/\text{л}$, но $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$); 4 степень – количество нейтрофилов <500 клеток/мкл ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$) [122]. Под термином «агранулоцитоз» понимают клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и гранулоцитов менее $0,75-0,5 \times 10^9/\text{л}$ [84]. При агранулоцитозе значительно повышается восприимчивость организма к бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям. Нейтропенией, опасной в плане развития тяжелых инфекций, является уменьшение количества нейтрофилов $<500,0$ клеток/мкл ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$), т.н. тяжелая нейтропе-

ния/нейтропения IV степени. Иногда выделяют очень тяжелую форму нейтропении – менее 100,0 клеток/мкл ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$) [48, 49, 111]. Содержание в крови нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ 10 дней и более – основное пороговое значение, от которого зависит большая вероятность развития тяжелых инфекционных осложнений при гемобластозах [53].

Инфекции, диагностированные во время тяжелой нейтропении после проведения цитостатической терапии, являются главной причиной большой летальности при проведении курсов индукции ремиссии и консолидационной терапии [98, 99, 191, 193]. Основными причинами, способствующими присоединению инфекций при гемобластозах, являются глубина, длительность и быстрота развития нейтропении, наличие центрального венозного катетера, патология гуморального и клеточного иммунитета, патология желудочно-кишечного тракта [10, 32, 53, 192]. Инфекционные осложнения при гемобластозах имеют свои особенности, среди них – скудность клинической симптоматики, полиэтиологичность, быстрота развития и др. [22, 194]. При разных формах гемобластозов, в различных возрастных группах частота развития и структура интеркуррентных инфекций не одинакова; она зависит от стадии, на которой находится опухоль, соматического статуса самого пациента, интенсивности цитостатической терапии, используемых цитостатических препаратов [49].

Лихорадка неясного генеза (ЛНГ) – это состояние, при котором не удается диагностировать очаг инфекции и определить ее возбудителя. ЛНГ является одним из самых распространенных проявлений тяжелой нейтропении [19, 184]. ЛНГ при гемобластозах на фоне тяжелой/крайне тяжелой нейтропении следует объяснить патологией системы иммунитета при дефиците/отсутствии нейтрофилов, что приводит к уменьшению местной воспалительной реакции, атипичному течению или даже отсутствию клинических проявлений воспаления [195, 196]. При тяжелой нейтропении классические признаки воспаления в большинстве случаев отсутствуют, поэтому лихорадка является единственным признаком инфекционного процесса [32, 84].

Под фебрильной нейтропенией понимают повышение температуры тела более 38°C продолжительностью более одного часа у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или ожидаемым снижением в течение ближайших 48 часов [43, 90, 175, 177]. Фебрильная нейтропения сегодня является синонимом нейтропенического сепсиса [43, 90, 180].

Распространенными осложнениями на фоне агранулоцитоза после проведения цитостатической терапии гемобластозов являются: мукозит – поражение слизистой оболочки полости рта, десен и языка; некротическая энтеропатия – поражение толстой и тонкой кишки; парапроктит; острый геморрой (тромбоз геморроидальных узлов) или обострение хронического геморроя; рожистое воспаление; посттравматические раны; постинъекционные абсцессы; воспаление подкожной клетчатки; инфекции мочевых путей; герпетическая инфекция [98, 99, 100].

Пневмония и бактериемия считаются наиболее тяжелыми формами инфекций, которые способствует развитию сепсиса, септического шока и приводят к летальному исходу [42, 171]. Серьезными инфекционными осложнениями современной программной терапии гемобластозов и ТСГК являются инвазивные микозы: аспергиллез, кандидоз и др. [51, 52 169].

Проведен анализ 1049 эпизодов нейтропении при онкогематологических заболеваниях (EORTC– IATCG), на основании которого были верифицированы основные очаги инфекции при гемобластозах: инфекции кровотока (34%), ротовой полости, гортани и глотки (22%), пневмонии – 13%, инфекции кожи и мягких тканей – 13%, желудочно-кишечного тракта – 7%, внутрисосудистых катетеров и флебиты – 5%, мочевыводящей системы – 3%, синуситы – 1%, другое – 2%. Инфекционный очаг не удалось верифицировать в 56% случаев [148, 161, 162, 167].

В.А. Охмат в своей работе [72] показал, что инфекционные осложнения преобладают у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) – нелимфобластными (ОНЛЛ) – 93%, на этапе индукции – 98%, на этапе консолидации – 89%; у больных с острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) в индукции –

55%, в консолидации – 10%. Все авторы отмечают, что тяжелая нейтропения (агранулоцитоз) – основная причина инфекционных осложнений ОЛ при проведении программной терапии.

И.Ю. Торопова (2015) провела исследование различных инфекций, присоединившихся у больных лейкозами на разных этапах цитостатической терапии [100]. При проведении индукционного лечения ОЛЛ наиболее часто регистрировали мукозит (90%), ЛНГ (60%), пневмонии (30%), поражения ЖКТ (20%), другие осложнения встречались реже. При ОМЛ на этапе индукционной терапии регистрировали мукозит (98%), ЛНГ (51%), герпес-вирусная инфекция (20%), пневмонии (18%), инфекции кожи и мягких тканей (13%), мочевыделительной системы (13%), поражение прямой кишки и парапроктит (по 11%), некротическая энтеропатия (9%). На этапе консолидационной терапии при ОЛЛ диагностированы: мукозит (63%), ЛНЭ (38%), пневмонии (13%), некротическая энтеропатия (13%). При ОМЛ в период консолидации ремиссии наиболее часто диагностировали: мукозит (85%), ЛНЭ (63%), герпес-вирусная инфекция (15%), парапроктит (13%), пневмония была зарегистрирована только в 6%. На этапе поддерживающей терапии ОЛ инфекционные осложнения встречались редко [100].

Г.А. Клясова (2018) приводит результаты изучения характера инфекционных осложнений у 110 больных с *de novo* ОМЛ и ОЛЛ, проходивших лечение в Гематологическом научном центре в 2013-2015 гг. [53]. Преобладали доказанные инфекции (44-47%): пневмонии (23-35%), инфекции кожи и мягких тканей (12-21%), ЛНГ (29-39%), бактериемия (17-24%) [53]. Г.А. Клясова отмечает, что в первые сутки в большинстве случаев единственным симптомом инфекции может быть повышение температуры, а информацию о пневмонии и/или бактериемии в случае нейтропении удастся получить не ранее второго дня инфекционного эпизода (ИЭ) [53].

В работе В.А. Охмата при бактериемии у больных ОМЛ и ОЛЛ выделен 51 микроорганизм, 29 (57%) грамотрицательных и 22 (43%) грамположительных возбудителей. Основными причинными возбудителями при бактериемии

были *E. coli* (23,5%), *Streptococcus* группы «viridans» (15,7%), *P. aeruginosa* (9,8%), *S. aureus* (7,8%) и *K. pneumoniae* (7,8%). Среди грамотрицательных бактерий преобладали *E. coli* (41%), *P. aeruginosa* (17%), *K. pneumoniae* (14%). Грамположительные – *Streptococcus* группы «viridans» (36%), *S. aureus* (18%) и *S. epidermidis* (14%). Ведущими возбудителями бактериемии при ОМЛ были *E. coli* (25%) и *Streptococcus* группы «viridans» (22%), при ОЛЛ – *E. coli* (20%), *Salmonella* spp. (20%), *S. aureus* (13%), *K. pneumoniae* (13%) и *B. cereus* (13%). Среди возбудителей бактериемии при ОМЛ и ОЛЛ преобладали грамотрицательные бактерии (77% и 53%). [72].

Г.А. Клясова (2018) приводит данные исследования (2010-2015 гг.) из 9 гематологических стационаров России, основными возбудителями сепсиса были: *Escherichia coli* (35%), *Klebsiella pneumoniae* (19,5%), *Pseudomonas aeruginosa* (17,1%), *Enterococcus* spp. (7,4%), *Acinetobacter* spp. (6,9%), *Stenotrophomonas maltophilia* (4,7%), иные неферментирующие бактерии (5,2%), иные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (4,3%) [53].

Похожие результаты были получены и в зарубежных исследованиях. Ö. Kara и соавт., проанализировали 3703 случая гранулоцитопении у 2098 больных гемобластозами в госпитале г. Анкары (Турция) [140]. Бактериemia была диагностирована в 536 (14,5%) случаях у 281 пациента. Частота верификации грамотрицательных микроорганизмов составила 7,6% (282), грамположительных – 5,2% (192), в 62 случаях (1,7%) была зарегистрирована бактериemia, возбудителями которой были ассоциации 2 и более микроорганизмов. Основными грамотрицательными бактериями явились: *E. coli* (17,3%), *Klebsiella* spp. (11%), *Acinetobacter* spp. (7,1%) и *P. aeruginosa* (6,7%). БЛРС среди *E. coli* и *Klebsiella* spp. регистрировали в 45% и 23% [72].

В другом многоцентровом проспективном исследовании [180] провели анализ 668 бактерий – возбудителей бактериемии. При различных лейкозах в гемокультуре в 575 случаях верифицированы возбудители, в 83 случаях (14,4%) отмечена ассоциация 2-х и более микроорганизмов. Грамотрицательные бактерии составили 52,8% (353), грамположительные – 46,6% (311). *E. coli* (52,9%),

P. aeruginosa (18,7%), *K. pneumoniae* (12,2%) и *E. cloacae* (7,7%) были наиболее распространенными грамотрицательными бактериями [180].

Aspergillus spp. занимает первое место в структуре инвазивных микозов, грибы рода *Candida* находятся на втором месте [72, 144, 147]. В последнее время отмечается увеличение значения редких плесневых грибов как причинных возбудителей инвазивных микозов у онкогематологических больных (22 мукомицетов) [72, 144,159]. Инвазивные микозы чаще регистрируют при ОМЛ (16,4%), у пациентов с алло-ТГСК (14,5%), ОЛЛ (9%), с ауто-ТГСК (4,2%) [72,144, 146].

Выраженный вторичный иммунодефицит при В-клеточном хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) является важной причиной развития инфекционных осложнений различной локализации. Интеркуррентные инфекции при ХЛЛ регистрируются в 52-86% случаев [9, 18, 34], в 69,8-85% случаев именно они, а не прогрессия гемобластоза, являются непосредственной причиной смерти таких больных [9, 85, 117]. Инфекционные осложнения начинают присоединяться на ранней стадии заболевания – А (J. Binet et al. 1981), даже в случае доброкачественного течения заболевания [85, 105]. По мере развития гемобластоза увеличивается частота присоединения интеркуррентных инфекций [113, 128]. При ХЛЛ имеют место значительные нарушения во всех звеньях системы иммунитета: гипои иммуноглобулинемия, дисбаланс Т-лимфоцитов (увеличение количества Т-супрессоров - CD8⁺, снижение содержания Т-хелперов - CD4⁺), патология фагоцитоза и системы комплемента [9, 104, 105]. Программная химиотерапия (цитостатические препараты) также способствуют снижению количества Т- и В- лимфоцитов [9, 85, 105]. С прогрессией опухоли патология иммунитета усугубляется [9, 104, 105].

Заболевания системы органов дыхания (пневмонии, трахеиты, бронхиты, бронхиолиты, плевриты) очень распространены при ХЛЛ и составляют по данным различных авторов 50-80% от всех интеркуррентных инфекций [24, 42, 47, 85]. Часто также присоединяются бактериальные и грибковые инфекции мочевыделительной системы, абсцессы, флегмоны и *herpes zoster*, который при ХЛЛ

протекает в генерализованной форме, склонен к тяжелому и рецидивирующему течению [42]. По данным М.А. Волковой (2007), наблюдавшей 289 больных ХЛЛ на протяжении 10 лет, осложнения инфекционной этиологии развились в 10% случаев у больных с «застывшей» формой гемобластоза, в 40% у пациентов, с умеренно выраженными клинико-гематологическими симптомами, и в 76% при выраженных клинико-гематологических проявлениях заболевания [42]. Поскольку ведущей в развитии иммунодефицита при ХЛЛ является гипогаммаглобулинемия, международные согласительные документы рекомендуют рассмотрение заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами при снижении уровня иммуноглобулинов в сочетании с тяжелыми рецидивирующими инфекциями и отсутствием эффекта от профилактической антибактериальной терапии длительными курсами [105]. По выражению Е.А. Никитина (2021): «...что же означает диагноз ХЛЛ? Это, прежде всего риск инфекции, и только во вторую очередь риск прогрессии и назначения терапии» [105].

Ведущими инфекционными агентами при ХЛЛ в 60-70 годы 20 века были грамотрицательные, аэробные бактерии, в дальнейшем ими стали грамположительные, аэробные кокки и грибы [50, 127]. По данным, приведенным А.Б. Бакировым (1996), среди возбудителей инфекций верифицированных при ХЛЛ грамотрицательные бактерии составили 51,9%, грамположительные и дрожжеподобные грибы 48,1% (стрептококки – 7,7%, стафилококки – 22,8%, синегнойная палочка – 21,9%, дрожжевые клетки – 19,9%, клебсиеллы – 13,6%, нейссерии – 12,7%, энтеробактеры – 9,6%, протей, кишечная палочка, цитобактеры и сerratии – 14,8%) [9].

При множественной миеломе (ММ) интеркуррентные инфекции регистрируются очень часто и сопровождаются высокой заболеваемостью и смертностью [23, 34]. Причины иммунодефицита у больных ММ: дисфункция В-клеток – гипогаммаглобулинемия, количественная и функциональная патология дендритных и Т-клеток (нарушение соотношения CD4/CD8 клеток), нарушение соотношения Th1/Th2 CD4+ и нарушение функции натуральных киллеров [73, 89]. Программная терапия ММ новыми агентами играет важную роль в разви-

тии интеркуррентных инфекций: бортезомиб увеличивает риск развития инфекции, вызванной вирусом простого герпеса и Herpes Zoster; терапия леналидомидом при развитии нейтропении способствует развитию инфекционных осложнений в 9-12% случаев; поведение ТГСК вызывает развитие большого количества инфекций в т.ч. *Clostridium difficile*; высокие дозы дексаметазона усугубляют иммунодефицит и способствуют присоединению интеркуррентной инфекции [73, 89].

При ММ часто регистрируются инфекционные осложнения со стороны дыхательной и мочевыделительной системы: в начале они вызываются *S. Pneumoniae* и *H. Influenzae*, в дальнейшем начинают преобладать стафилококки и грамотрицательная флора; при проведении высокодозной химиотерапии, ауто-ТГСК и лечения глюкокортикоидами, присоединяется грибковая инфекция [83]. По данным О.А. Руковицына и Г.И. Сидоровича риск развития бактериальных инфекций не одинаков в различные периоды ММ: в начальной фазе заболевания он в 4 раза выше, чем в ремиссии; в первые два месяца химиотерапии в 2 раза выше, чем в остальном периоде [83]. Восприимчивость больных ММ к инфекциям традиционно считается обусловленной активизацией эндогенной инфекции, расширением входных ворот для возбудителей при нарушении целостности слизистых оболочек, кожи, при катетеризации центральных вен [10, 32, 73]. При проведении высокодозной химиотерапии и/или после ТГСК, когда иммунитет значительно снижен как вследствие опухолевого заболевания, так и иммуносупрессивной терапии, риск развития инфекций многократно увеличивается [10, 32, 73]. Чаще интеркуррентные инфекции присоединяются у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [28, 84]. Любая инфекция при ММ способна спровоцировать острую почечную недостаточность (ОПН) [10].

Среди причинных возбудителей различных инфекционных осложнений ММ регистрируют: грамположительные бактерии – коагулазонегативный стрептококк, золотистый стрептококк, streptococcus species, corynebacteria, enterococcus faecalis, грамотрицательные микроорганизмы – escherichia coli, hae-

mophilus influenza, klebsiella, pseudomonas aeruginosa; анаэробные бактерии – clostridium difficile; вирусы – varicella zoster, herpes simplex, cytomegalovirus; грибы – candida, aspergillus [89].

Частота инфекционных осложнений у больных с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) колеблется от 5,8% до 14% и зависит от варианта заболевания, используемых программ лечения, а также от этапа лечения гемобластоза [81]. Среди возбудителей инфекций преобладают бактерии, реже диагностируют грибковые инфекции, немалая доля отводится герпесвирусам [81]. В большинстве случаев причинами восприимчивости к инфекциям этих больных являются нейтропения и гипогаммаглобулинемия [81]. По данным И.Ю. Тороповой (2015) наибольшее количество инфекционных осложнений регистрируется на этапе индукционной терапии НХЛ: мукозит (63%), пневмонии (40%), ЛНЭ (20%); вирусные инфекции, поражение кишечника и мочевыводящих путей регистрируются гораздо реже [81]. В период консолидации чаще диагностируются мукозит (58%), ЛНГ (39%), поражение ЖКТ (23%), герпес-вирусная инфекция (14%), пневмония (11%) [100]. При поддерживающей терапии НХЛ инфекционные осложнения очень редки [100].

Е.Е. Креницина (2007) изучила особенности инфекционных осложнений у больных с опухолями лимфатической системы (ОЛС) при современной терапии. Автор установила, что среди больных ОЛС более чем у 70% пациентов встречаются инфекционные осложнения на различных стадиях опухоли: в 61% зарегистрированы локализованные, в 15% – генерализованные, и в 24% – неидентифицированные инфекции. Факторами риска присоединения инфекционных осложнений при ОЛС были возраст старше 60 лет, этапы индукции и консолидации ремиссии, рецидивы заболевания, интенсивность химиотерапии, нейтропения $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ длительностью более 7 дней. Условно-патогенные микроорганизмы были главным этиологическим фактором развития бактериальной инфекции при ОЛС. В посевах из зева, мокроты и крови преобладала грамположительная флора. Полирезистентная микрофлора была зарегистрирована у пациентов, госпитализированных повторно. При лечении с использова-

нием аналогов пурина (флударабин, кладрибин), моноклональных антител (ритуксимаб, алемтузумаб), ингибиторов протеосом - Б26 (бортезомиб) сочетанная инфекция (68% бактериально-вирусной или бактериально-грибковой этиологии) регистрировалась гораздо чаще, чем при традиционной терапии ОЛС [60].

Данных по заболеваемости интеркуррентными инфекциями больных ХМПЗ немного. В хронической стадии хронического миелолейкоза (ХМЛ) частота развития инфекционных осложнений небольшая, она увеличивается в процессе прогрессирования гемобластоза [2, 25, 102, 106]. Проводимая на современном этапе терапия ХМЛ ингибиторами тирозинкиназ, при их правильном применении и достижении полного цитогенетического и большого молекулярного ответов, редко сопровождается инфекционными осложнениями [5, 32, 84, 102, 106]. Но у некоторой части больных ХМЛ имеет место первичная или вторичная резистентность к ингибиторам тирозинкиназ всех поколений. У таких пациентов гемобластоз, как и ранее, трансформируется в острую фазу (бластный криз), фактически развивается острый лейкоз, и им проводится программная химиотерапия по протоколам соответствующего варианта ОЛ [32, 84, 119, 106]. В этом случае часто могут развиваться миелотоксический агранулоцитоз [5, 25, 84, 119]. В терминальной стадии ХМЛ диагностируют пневмонии, плевриты, трахеиты, бронхиты [102, 119].

Инфекционные осложнения у больных истинной полицитемией (ИП) встречаются реже, чем при других гемобластозах [103]. Большую роль в развитии инфекционных осложнений играют нарушения на уровне микрогемоциркуляции [103]. При доброкачественном варианте первичного миелофиброза (ПМФ) инфекционные осложнения регистрируют очень редко [102, 103]. Острая и подострая формы ИМФ отличаются быстрой опухолевой прогрессией, ранним развитием бластного криза, тяжелыми тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом, лихорадкой, интоксикацией [94, 97, 98, 112]. При быстро прогрессирующем течении ПМФ инфекционные осложнения развиваются часто [103, 139].

1.2. Пневмонии у больных гемобластозами

Пневмонии являются одной из самых распространенных интеркуррентных инфекций при онкогематологических заболеваниях [12, 85, 108].

У больных острыми лейкозами (ОЛ) пневмония присоединяется на фоне тяжелой нейтропении, она характеризуется двусторонней локализацией процесса, частым выделением бактерий рода *Pseudomonas*, тяжелым течением [12]. При ХЛЛ, ММ, лимфомах основная причина развития пневмонии – тяжелый иммунодефицит, в т.ч. и усугубляющийся после проведения программной терапии, большое значение имеют сопутствующие патологии сердечно-сосудистой и эндокринной систем [12].

Пневмонии, возникающие в период нейтропении после цитостатического воздействия – это одно из самых тяжелых осложнений программной терапии гемобластозов [5, 32, 85]. Ее этиология быть бактериальной, вирусной (ЦМВ – пневмонии), грибковой (аспергиллы, пневмоцисты) [85, 86, 101, 189]. По данным Е.В. Брякотиной в структуре возбудителей пневмонии при онкогематологических заболеваниях грамотрицательные микроорганизмы составляют 50,7%, грамположительные – 34,9%, грибковая флора – 14,4% [12]. Рентгенологические признаки инфильтрата в легких при тяжелой нейтропении определить затруднительно или невозможно, что обусловлено снижением содержания гранулоцитов в крови, в этот период в легких не формируется плотный воспалительный фокус, который должен давать классическую физикальную и рентгенологическую картину [24, 42, 85]. Агранулоцитоз не позволяет развиваться и характерным клиническим проявлениям пневмонии, поэтому кашель и влажные хрипы регистрируются далеко не во всех случаях [42, 50, 190]. Негативные клинические и рентгенологические данные создают большие трудности в диагностике пневмонии у таких больных [42, 50, 190]. В связи с изложенным выше, при наличии лихорадки в период тяжелой нейтропении, рекомендуется выполнять компьютерную томографию органов грудной полости независимо от данных при аускультации и без предварительной рентгенографии [50]. Лихорадка может быть в данной ситуации единственным признаком инфекционного процес-

са, который является основанием для назначения антибактериальной терапии [10, 50, 53].

Т.Р. Алексеева (2004, 2006) проанализировала данные спиральной компьютерной томографии (СКТ) с использованием высокого разрешения у больных гемобластозами на фоне тяжелой нейтропении при развитии бронхолегочных осложнений [7, 8]. Автор установила, что рентгенологическая картина пневмонии при нейтропении характеризуется односторонним или двусторонним поражением легких в виде мелких множественных очагов, фокусов инфильтративного уплотнения или изменений интерстициального характера. На фоне усиленного и деформированного легочного рисунка регистрируются очаговые тени мелких и средних размеров с нечеткими контурами. Фокусы инфильтрации характеризуются неоднородной структурой, неправильной формой, обращенной широким основанием к кортикальным отделам; иногда отмечают реакцию прилежащих отделов костальной плевры в виде неравномерного утолщения без плеврального выпота. При бактериальных пневмониях, вызванных экзотоксинообразующими бактериями (стафилококк, стрептококк), воспалительный процесс в легких сопровождался гнойным расплавлением ее ткани, которое было диагностировано только при проведении КТ. [7, 8].

Нозокомиальные пневмонии (НП) являются актуальной проблемой медицины сегодняшнего времени [11, 78, 94]. Терапия НП является большой проблемой клиницистов и в целом здравоохранения [38, 65, 68, 69]. В современной литературе нет данных о частоте НП у больных без иммунодефицита [1]. Согласно мнению большинства авторов, частота развития НП в отделениях общего профиля составляет от 4 до 10 случаев на 1000 госпитализированных пациентов [67, 75]. У больных с нейтропенией частота госпитальных пневмоний значительно больше. По данным Российского многоцентрового исследования после первого курса индукции риск развития НП составляет более 40% [75]. У пациентов, получающих лечение в условиях ОРИТ, риск развития НП составляет 15-20% [70, 71], частота ИВЛ-ассоциированных пневмоний у пациентов, длительно находящихся на ИВЛ, составляет 18-16% [67].

При отсутствии нейтропении у больных гемобластозами, пневмонии развиваются с частотой аналогичной в популяции [110].

Подробная характеристика пневмонии у больных гемобластозами приведена в работе А.Н. Соколова, Г.М. Галстяна и В.Г. Савченко (2007) [95]. При применении высокодозных курсов химиотерапии пневмонии диагностируются в 50% случаев. Предикторы развития пневмонии при нейтропении: изменение микрофлоры, повреждение дыхательных путей при лекарственном или лучевом воздействии, у больных, получающих препараты, вызывающие нарушение сознания – аспирация, микроаспирация, развивающаяся при рвоте. При нейтропении преобладают бактериальные инфекции, вызванные *K. pneumoniae*, другими *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*. Легочные инфильтраты, развившиеся после 7-го дня антибактериальной терапии, чаще грибкового происхождения – аспергиллезы, кандидозы и др. [95].

При наличии локальных инфильтратов в начале тяжелой нейтропении, при бактериальных инфекциях, основными возбудителями пневмонии являются *Klebsiella spp.*, семейство *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa* [30, 181], в 20% *S. aureus* [27, 49]. В случае резистентности к эмпирической антибактериальной терапии следует думать о наличии резистентных штаммов семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas Maltophilia* или *Pneumocystis jirovecii*, *Legionella spp.*, *Nocardia asteroides*; грибковую флору: *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, либо туберкулез, атипичные микобактерии, цитомегаловирус, вирус простого герпеса [101, 160, 176].

В зарубежном исследовании пневмония наблюдалась у 109 пациентов (24%) из 458 больных ОМЛ при проведении индукции ремиссии [157]. Летальность была высокой [163]. После трансплантации костного мозга в течение первого месяца при тяжелой нейтропении часто отмечали бактериальные пневмонии. На раннем этапе причинными возбудителями были грамотрицательные бактерии, в частности *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*., *St. pneumoniae* был возбудителем пневмоний в более позднем периоде [52, 150].

Ведущими симптомами пневмонии были лихорадка, кашель, прогрессирующее диспноэ (90%). Но лишь у 50% больных регистрировали физикальные признаки воспалительного процесса, а характерная рентгенологическая симптоматика при традиционной рентгенографии отсутствовала в 30-50% случаев, причиной чего были отсутствие или дефицит гранулоцитов [27, 31].

С учетом разнообразия клинических проявлений в дебюте пневмонии (первые 2-3 суток от начала заболевания) Н.П. Домниковой, Л.Д. Сидоровой и Г.И. Непомнящих (2003), выделяют три варианта течения НП: типичный, скрытый, малосимптомный [35].

Типичный вариант течения внутрибольничной пневмонии характерен для пациентов молодого возраста, без хронических заболеваний и в 33% без тяжелой сопутствующей патологии. НП у этих больных имеет классическую клинику и рентгенологическую симптоматику, полисегментарное и двустороннее поражение легких, часто осложняется абсцедированием [35].

При скрытом варианте течения НП, клиника основного легочного или не-легочного заболевания (ХОБЛ, бронхиальная астма), протекающего с выраженной воспалительной реакцией и интоксикацией, нивелирует «скрывает» симптоматику пневмонии в ее дебюте. Часто наблюдается несоответствие между выраженным интоксикационно-воспалительным синдромом и отсутствием физикальных данных легочного инфильтрата. Для этого варианта НП также характерно полисегментарное и двустороннее поражение легких [35]. Скрытый вариант заболевания развивается в т.ч. у больных, с нейтропенией [35].

Малосимптомный вариант НП расценивается как особый, ареактивный вариант пневмонии [35]. Он характерен для лиц пожилого возраста с наличием тяжелой коморбидной патологии. Характерными признаками являются очаг нагноения, возникший до операции или в послеоперационном периоде, сепсис, ИВЛ, что определяет тяжесть состояния больного до развития НП и создает большие диагностические сложности. У большинства больных, с малосимптомным вариантом течения внутрибольничной пневмонии в дебюте, может отсутствовать классическая физикальная симптоматика. Характерные физикаль-

ная и рентгенологическая симптоматика пневмонии появляются позже 2-3 суток от момента развития очага воспаления. Особенности течения этого варианта НП могут быть обусловлены применением антибиотиков, цитостатиков, глюкокортикоидов и других групп препаратов, влияющих на выраженность воспалительного процесса, до развития воспалительного очага в легком. Для малосимптомного варианта НП характерна декомпенсация основного заболевания, прогрессирование полиорганной недостаточности, высокая неатрибутивная летальность. [35].

По данным Н.П. Домниковой, Л.Д. Сидоровой и Г.И. Непомнящих (2003) НП у больных гематологических отделений часто протекают со скрытым или малосимптомным вариантами [35]. Морфогенез трех вариантов течения НП имеет различия [35]. В данной работе даны подробные характеристики трех вариантов течения внутрибольничной пневмонии при целом ряде заболеваний, но лишь частично затронуты онкогематологические заболевания.

В зависимости от срока развития НП различают: «раннюю» НП (РНП), развивающуюся в течение первых 5 дней с момента госпитализации у больных, не получавших лечение антибиотиками, чаще всего обусловленную *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.* и *Haemophilus influenzae* с естественным уровнем антибиотикочувствительности; и «позднюю» НП (ПНП), развивающуюся не ранее пятого дня госпитализации на фоне или после лечения антибактериальными препаратами, характеризующуюся наличием полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и высоким риском летального исхода [57, 121, 155].

Развитию пневмонии при ХЛЛ, кроме тяжелого рассогласования всех звеньев иммунной системы, способствуют специфическая лимфоидная инфильтрация лёгочной ткани и бронхов; увеличение внутригрудных лимфатических узлов, которые нарушают дренажную функцию бронхов, процессы легочных вентиляции и перфузии; лейкостазы в сосудах легких и бронхов, способствующие нарушению микрогемодикуляции [21, 33]. Пневмонии при ХЛЛ – это главное инфекционное осложнение (75%), играющее ведущую роль в исходе

заболевания [21, 42, 85]. В ряде случаев при ХЛЛ пневмонии регистрируются еще до начала терапии гемобластоза [21, 33].

Для больных ММ характерны рецидивирующие респираторные инфекции, в т.ч. пневмонии, которые могут явиться причиной летальности [10, 18, 83]. Лёгочной локализации инфекционных процессов при ММ, способствуют: вторичный иммунодефицит, который утяжеляется при проведении цитостатического лечения [10, 18, 83], специфическая миеломная плазмноклеточная инфильтрация, определённая Г.А. Алексеевым и Н.Е. Андреевой (1966) как миеломное лёгкое [6] и специфическая морфологическая основа поражения лёгких, обозначенная О.В. Войно-Ясенецкой как «лёгочно-альвеолярный парапротеиноз» [15, 16]. Сегодня морфологическая особенность, описанная О.В. Войно-Ясенецкой, носит название синдром NAMIDD (неамилоидное отложение в тканях моноклональных L и H – цепей или целых молекул иммуноглобулинов) [10, 32, 85]. Угрожающее жизни осложнение – почечная недостаточность (ПН), регистрируется у 20-40% больных впервые диагностированной ММ, в 2-4% ММ может манифестировать с острого повреждения почек [92, 93]. Присоединению интеркуррентных инфекций дыхательной системы при ММ, осложнившейся ПН, способствуют – нефрогенный отек легких (80%), уремический пневмонит (28%), кальциноз (25%) [18].

При хронических миелопролиферативных заболеваниях (ХМПЗ) развитию бронхолегочных осложнений способствуют: патология иммунной системы, специфическая лейкомицетическая инфильтрация легочной ткани, бронхов и плевры, внутрисосудистые стазы лейкозных клеток при лейкоцитозе более $50 \times 10^9/\text{л}$ [2, 102, 103].

Большой проблемой для гематологических стационаров, где проводится высокодозная химиотерапия, и отделений ТСГК являются инвазивные микозы (ИМ), в т.ч. и с поражением легких. Инвазивный аспергиллез легких – самая частая грибковая инфекция у больных с гемобластозами, важнейшая из причин неудач лечения и смертности таких больных и реципиентов СГК [138, 142, 129, 157]. При инвазивном аспергиллезе регистрируется высокая смертность, не-

смотря на лечение с использованием современных антимикотических препаратов [40, 41, 143, 161]: от 40% (у пациентов, получающих стандартную ХТ по поводу ОЛ) и до 90-100% (у больных с апластической анемией, реципиентов аллогенного костного мозга) [13, 52, 161, 162, 163]. Для аспергилл «входными воротами» являются верхние дыхательные пути, раневая поверхность кожи, кишечник или придаточные пазухи носа [76, 91]. Более чем в 90% случаев, обнаруживаются грибы *Aspergillus fumigatus* [76, 161, 162, 163], реже: *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans* [48].

Второе место среди инвазивных микозов занимает кандидозная пневмония [111, 117, 142, 143, 156]. Фактором риска развития инвазивного кандидоза является нейтропения длительностью более месяца, инфицирование центрального венозного катетера, проведение аллогенной трансплантации костного мозга, гематогенная диссеминация процесса из слизистых оболочек [40, 41, 52].

По данным В.А. Охмат ИМ были диагностированы у 22 (20%) из 110 больных, из них у 15 (23%) из 66 больных ОМЛ и у 7 (16%) из 44 больных ОЛЛ. В структуре ИМ при ОМЛ и ОЛЛ диагностировали инвазивный аспергиллез (55%), гепатолиенальный кандидоз (36%), криптококкоз (5%), сочетание инвазивного аспергиллеза с мукормикозом (5%). При ОМЛ на первом месте в структуре ИМ находился инвазивный аспергиллез (60%), а при ОЛЛ инвазивный аспергиллез и дрожжевые грибы (по 43%). При ОМЛ инвазивный аспергиллез чаще регистрировали в индукции ($n = 6$), реже при консолидации ($n = 3$) ремиссии. При ОЛЛ инвазивный аспергиллез был диагностирован только на этапе индукции ($n = 4$). [72].

Крайне тяжелым легочным осложнением у больных с депрессией кроветворения является пневмоцистная пневмония [64]. Она диагностируется у больных ОЛ, лимфомами, после трансплантации СГК, и при применении цитостатиков, иммуносупрессоров и преднизолона (в дозе более 1 мг/кг в сутки более 3-х недель) [13, 64]. Для пневмоцистной пневмонии характерны прогрессирующая одышка, лихорадка, сухой непродуктивный кашель [27, 28]. При КТ легких характерны прикорневые затемнения в виде матового стекла, пятнистые

в виде «географической карты», в которой области нормальной легочной ткани чередуются с областями очаговой пневмонии [27, 28, 95]. Для лечения пневмоцистной пневмонии используется ко-тримоксазол [28].

Частой причиной пневмонии у онкогематологических больных являются вирусы [79]: гриппа, парагриппа, респираторного синцитиального вируса, герпес-вирусы [27, 100]. Факторами риска развития вирусных пневмоний являются ОЛ и ТСГК, возраст старше 65 лет, лимфопения менее $200 \times 10^9/\text{л}$, [162].

В настоящее время за счет внедрения новых и совершенствования ранее используемых методов диагностики значительно улучшились возможности для диагностики инфекционных осложнений [53]. Но все же, несмотря на проводимое обследование, установить этиологию пневмонии часто не удается [39, 53, 168].

Большое значение при верификации возбудителя пневмонии при гемобластозах отводится проведению бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ) [39]. Считается, что диагностическая ценность исследования жидкости БАЛ при лимфомах (31%) в 3 раза больше, чем при ОЛ (11%) [168]. А. Rabbat и соавт. [168] объясняют это тем, что при ОЛ пневмонии развиваются чаще в период нейтропении после химиотерапии, и многие пациенты уже до этого эмпирически получали антибактериальную терапию. В результате при выполнении ФБС с БАЛ при нейтропении, инфекция обнаруживается реже (11%), чем у пациентов без нейтропении (33%). Но по данным других авторов диагностическая ценность БАЛ у больных с нейтропенией и без нее практически одинакова (53% и 61%) [120].

Пневмонии служат одной из наиболее частых причин развития ОДН. Бактериальные пневмонии являются причиной половины случаев ОДН [95]. Возбудителями бактериальных пневмоний являются грамотрицательные возбудители – *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii* и *Escherichia coli*, грамположительные бактерии – *Enterococcus spp.*, реже – *Staphylococcus epidermidis*, очень редко – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*. Инвазивный микоз диагностируют у 23% больных лейко-

зами при осложнении ОДН, возбудителями являются *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, плесневые грибы. Вирусы как возбудители пневмонии занимают второе место после бактерий (29%). Наряду с ЦМВ причиной поражения лёгких и развития ОДН при онкогематологических заболеваниях может быть вирус Эпштейна-Барр [5, 95]. В четверти случаев причиной ОДН служит пневмоцистная пневмония. [95].

Г.М. Галстян и соавт. (2003) сделали заключение о том, что биопсия легкого у больных гемобластозами должна производиться только после обследования неинвазивными методами. Ее следует выполнять до развития ОДН, поскольку прогноз после биопсии легкого у больных гемобластозами с ОДН неблагоприятный. Исследование гистологического материала должно включать в себя поиск всех вероятных возбудителей. [29].

С.А. Картыш (2017) изучила особенности нозокомиальной пневмонии у больных с гемобластозами в отделении реанимации и интенсивной терапии. В 41% случаев у больных гемобластозами и депрессиями кроветворения возбудителями НП в отделении реанимации являются грамотрицательные бактерии, в 21% – грамположительные, в 18% – аспергиллы, часто возбудители НП регистрируются в ассоциации. Этиологию пневмонии не удается установить, несмотря на проводимое обследование современными методами в 38% случаев. Факторами риска развития бактериальной внутрибольничной пневмонии грамотрицательной этиологии в отделении реанимации являются: длительность нахождения больного в отделении более 7 дней, проведение ИВЛ более 10 дней, колонизация слизистых оболочек ЖКТ *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*. Частота легионеллезной пневмонии у гематологических больных с ОДН составляет 10,5%. Неблагоприятными факторами прогноза НП у гематологических больных в отделении реанимации являются развитие пневмонии в рецидиве заболевания, применение глюкокортикоидов в предшествующем периоде, сепсис, септический шок, необходимость проведения ИВЛ, гемодиализа. Не влияют на исход пневмонии грамотрицательные возбудители, гранулоцитопения, нозологическая форма

гемобластоза. Колонизация слизистых ЖКТ *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* опережает их появление в лаважной жидкости, поэтому автор рекомендует проведение микробиологического исследования посевов со слизистой ротоглотки и прямой кишки до получения результатов исследования жидкости БАЛ, для назначения бактериальной терапии. [39].

Прогностическими параметрами неблагоприятного исхода пневмонии при онкогематологических заболеваниях считаются двусторонняя локализация воспалительного процесса, при односторонней локализации поражение всего легкого, септический шок, ОДН, массивная кровопотеря, отёк легких, язвенно-некротический синдром, хроническая инфекция мочевыводящей системы, анемия средней степени тяжести, тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ более 50 мм/час, микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* как причинные возбудители, гиперазотемия. [12].

В 21,3% случаев у больных гемобластозами при проведении программной терапии регистрируются бронхиты [12] и у 6,1% больных – туберкулез легких [8].

1.3. Антимикробная терапия пневмонии при гемобластозах

В настоящее время существует два принципиальных подхода к антимикробной терапии при гемобластозах. Первый – классический эскалационный подход: антибиотики назначаются в сторону увеличения, вначале – монотерапия, в случае ее неэффективности – замена или применение комбинированной терапии. На начальном этапе инфекции используется антибактериальный препарат активный в отношении семейства *Enterobacteriaceae* и *P. Aeruginosa* – цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, цефтазидим, цефепим и др. [56, 118, 131, 133].

Второй – деэскалационный подход к антибактериальной терапии, когда при диагностике инфекции сразу назначается комбинированная терапия препаратами обладающими наиболее широким спектром действия, после уточнения этиологии терапия назначается с учетом возбудителя [112, 114, 116]. При деэскалационной стратегии на первом этапе используют препараты с наиболее ши-

роким спектром антимикробной активности, включающим энтеробактерии с продукцией БЛРС и полирезистентные штаммы *P. Aeruginosa*: антипсевдомонадный карбапенем, сочетание бета-лактамов с колистином или аминогликозидом и др. [140, 141, 149]. При отсутствии полирезистентных микроорганизмов, проводится деэскалация антимикробной терапии [166, 172, 178, 179].

Выбор стратегии антибактериальной терапии определяет преобладающая микрофлора в конкретном лечебном учреждении [154, 158, 165], он основывается на клинических и микробиологических данных [185, 186, 188, 190].

Эскалационный подход применяется в отделениях с небольшой частотой полирезистентных бактерий, если у пациента с гемобластозом отсутствует колонизация слизистой оболочки кишечника или предшествующая инфекция с такими микроорганизмами, и верифицирована инфекция без серьезных осложнений [4, 97, 151, 182, 183, 194].

Деэскалационный подход рекомендуется использовать в лечебных учреждениях с высокой частотой обнаружения полирезистентных микроорганизмов, с колонизацией слизистой оболочки кишечника или предшествующей инфекции полирезистентными бактериями, в период миелотоксического агранулоцитоза, при тяжелой пневмонии, осложнении септическим шоком [55, 109, 123, 124, 164]. При деэскалационном подходе, рекомендуется применение карбапенемов в качестве первого этапа лечения в учреждениях с большой долей инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией БЛРС, у больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника БЛРС положительными энтеробактериями или другими микроорганизмами, устойчивыми к цефалоспорином/пенициллинам, при тяжелых осложнениях, в т.ч. септическом шоке [54, 125, 126, 132, 134, 135]. Комбинация беталактамового антибиотика и аминогликозида в первой линии терапии рекомендуется у тяжелобольных, в случаях септического шока, в лечебных учреждениях с высокой долей инфекций, возбудителями которых являются *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, при колонизации слизистой оболочки кишечника или ранее диагностированной инфекции такими

микроорганизмами, при наличии предшествующего лечения в течение одного месяца карбапенемами, [173, 174]. Ингибитор-защищенные беталактамы – пиперациллин/тазобактам и цефоперазон/сульбактам, могут применяться вместо карбапенемов в лечении инфекций, вызванных БЛРС продуцирующими энтеробактериями [72].

1.4. Оценка прогноза пневмонии

Несмотря на успехи современной терапии пневмонии, смертность вследствие развития ее осложнений остается высокой [4, 14, 61]. Поэтому весьма актуальными проблемами являются определение степени тяжести и критериев прогноза пневмонии [55, 61]. В современной научной литературе имеется большое количество алгоритмов прогнозирования пневмонии. В большинстве случаев используются клинико-диагностические прогностические шкалы.

Одной из наиболее известных клинико-диагностических шкал является шкала Fine (1997) [130]. Она предусматривает анализ 20 показателей, таких как демографические (возраст мужчин и женщин, пребывание в домах ухода), сопутствующие заболевания, среди которых важное место занимает онкопатология, объективные признаки (нарушение сознания, частота дыхания, показатели АД, пульса, температуры тела), ряд лабораторных и рентгенологических данных (РН артериальной крови, мочевины и натрия крови, P_a кислорода, гематокрит, наличие плеврального выпота и др.). В зависимости от количества баллов выделяют 5 классов риска развития летального исхода). [130].

Шкала CURB-65: Confusion (C) – нарушение сознания, Urea (U) – мочевины более 7 ммоль/л, Respiratory rate (R) – частота дыхания более 30/мин., Blood pressure (B) – снижение систолического АД менее 90 мм рт. ст. или диастолического АД менее 60 мм рт.ст., 65 – возраст старше 65 лет. Наличие одного критерия – 1 балл. Учитывается количество баллов, 3-4 балла – риск летального исхода высокий (30%). [55].

Более детализированной и подробной является шкала APACHE II (шкала острых и хронических расстройств, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) [145]. Данная шкала включает оценку физиологических показателей

(12 физиологических переменных), возраста, состояния хронического здоровья пациента. Балльная оценка состояния от 0 до 91. 35 баллов и более вероятность летального исхода более 80%; 30-34 – 75%; 25-29 – 50%; 20-24 – 30%; 15-19 – 25%; 10-14 – 12%, 0-9 менее 5%. [145].

Ряд прогностических шкал, в т.ч. АРАСНЕ II включает онкопатологию, наличие лейкоза или лимфомы, иммунодефицитные состояния, использование цитостатической и гормональной терапии. Но не учитываются особенности каждого гемобластоза, временные рамки опухолевой прогрессии, стадия, этап терапии, осложнения и др.

В Амурской области В.П. Колосов, Е.Ю. Кочегарова, С.В. Нарышкина (2012) изучили особенности клинического течения и факторов риска неблагоприятного исхода внебольничной пневмонии [55]. Авторы установили, что уровень С-реактивного белка, IL-6, TNF- α и прокальцитонина в сыворотке крови при внебольничной пневмонии увеличивается пропорционально степени ее тяжести, и данные биомаркеры воспаления могут являться предикторами развития осложнений и летального исхода. Эти данные рекомендуется использовать в комплексе с другими параметрами прогностических шкал. [55].

Как было сказано ранее, факторами риска летального исхода пневмоний при гемобластозах традиционно считаются такие тяжелые их осложнения, как сепсис, бактеремия, септический шок, ОДН, длительное нахождение на ИВЛ, необходимость гемодиализа, синегнойная палочка как причинный возбудитель [28, 30, 39].

В тоже время, индивидуальные особенности каждого гемобластоза, способствующие присоединению пневмонии и являющиеся факторами риска её неблагоприятного исхода, требуют уточнения.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ В РАБОТЕ

Работа выполнена на базе кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России и ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» (АОКБ).

2.1. Описание проведенного исследования и клиническая характеристика обследованных больных

В процессе исследования были изучены истории болезни и амбулаторные карты 815 больных гемобластозами, получавших программную химиотерапию в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы (АОКБ) (2750 госпитализаций) и/или находившихся на учете в Амурской областной консультативной поликлинике (АОКП) в 2012-2019 гг.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Наличие гемобластоза, подтвержденного в соответствии с национальными и международными рекомендациями, действовавшими в 2012-2019 гг. [44, 45, 62, 65, 77, 80, 81, 82, 102].

2. Пациенты получали курсы индукции и консолидации в условиях гематологического отделения АОКБ (ОЛ, ММ, ХЛЛ в стадиях В и С по классификации Binet et al., 1981 г. и ХМПЗ в острой фазе заболевания). Поддерживающая терапия в ремиссии могла проводиться в амбулаторных условиях.

3. Пациенты с ХМПЗ (ХМЛ, ПМФ, ИП) в хронической фазе, получавшие терапию в большинстве случаев в амбулаторных условиях, но регулярно наблюдавшиеся в гематологическом кабинете АОКП.

4. Приверженность пациента к лечению.

5. Больные ХЛЛ в стадии А (Binet et al., 1981 г.), не нуждающиеся в цитостатической терапии, но регулярно наблюдавшиеся в гематологическом кабинете АОКП.

6. Пациенты, которым проводилось паллиативное лечение в условиях гематологического отделения АОКБ.

7. Наличие полной информации о проводимой терапии и последующем наблюдении в амбулаторных картах АОКП.

Критерии не включения пациентов в исследование: 1. Небактериальные пневмонии (инвазивные микозы, вирусные, аспирационная и др.); 2. Отказ пациента от проведения программного лечения; 3. Низкая приверженность к лечению; 4. Ведение пациентов в других ЛПУ (лимфомы); 5. Отсутствие данных о заболевании пациента и проводимой терапии в амбулаторных картах АОКП.

Включены в исследование:

1. 268 больных **острыми лейкозами**:

– 158 больных **острыми миелоидными лейкозами** (ОМЛ, нелимфобластными – ОНЛЛ). Среди них по FAB-классификации: ОМЛ-M0 – 20; ОМЛ-M1 – 25; ОМЛ-M2 – 48; ОМЛ-M3 (ОПрЛ) – 10; ОМЛ-M4 – 30; ОМЛ-M5A – 8, M5B – 6; ОМЛ-M6 (эритролейкоз) – 6; ОМЛ-M7 (мегакариобластный) – 5 пациентов. Мужчин – 80, женщин – 78.

Возрастной состав пациентов с ОМЛ: 18-30 лет – 10, 31-40 – 20, 41-50 – 50, 51-60 – 54, 61-75 – 24. Средний возраст $48 \pm 5,5$ лет.

Статус ECOG при проведении исследования: статус 1 – 8 чел. (5%), 2 – 18 чел (12%), 3 ст – 97 чел. (61%), 4 ст – 35 (22%) человек.

– 110 больных **острыми лимфобластными лейкозами**. Мужчин – 57, женщин – 53. Возрастной состав пациентов с ОЛЛ: 18-30 лет – 32, 31-40 – 30, 41-50 – 28, 51-60 – 12, 61-75 – 8 человек. Средний возраст – $33 \pm 3,4$ года.

Статус ECOG при проведении исследования: 1 ст – 6 чел (5%), 2 – 14 чел (13%), 3 – 67 (61%), 4 ст – 23 (21%).

Сопутствующая патология у пациентов с ОЛ приведена в таблице 1.

2. 180 больных **В-клеточным хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ)**: 94 мужчины и 86 женщин. Возрастной состав: 20-30 лет – 1, 31-40 – 10, 41-50 – 49, 51-60 – 62, 61-75 – 58 человек, средний возраст $56 \pm 5,5$ лет. 39 пациентов в

стадии А, 74 в стадии В и 67 в стадии С по классификации J. Binet et al., (1981) [116]. Общая характеристика пациентов с ХЛЛ приведена в таблице 2. Коморбидная патология представлена в таблице 3. Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) была зарегистрирована у 18 пациентов ХЛЛ (10%).

Таблица 1.

Коморбидная патология у больных ОЛ

| Коморбидная патология | ОМЛ (n=158) | | ОЛЛ (n=110) | |
|-------------------------------------|-------------|-----|-------------|-----|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Болезни сердца | 78 | 49 | 20 | 18 |
| Артериальная гипертензия | 30 | 19 | 20 | 18 |
| Патология органов брюшной полости | 14 | 9 | 5 | 4,5 |
| Патология мочевыделительной системы | 13 | 8 | 4 | 3 |
| Сахарный диабет | 103 | 65 | 30 | 27 |
| ХОБЛ | 30 | 19 | 12 | 10 |
| Легочные формы туберкулеза | 5 | 3 | 2 | 1,8 |
| Другая онкопатология | 10 | 6,5 | 4 | 3,6 |

Таблица 2.

Клинико-гематологическая характеристика больных ХЛЛ, включенных в исследование (n=180)

| Показатель | Больные ХЛЛ | | |
|---|-------------|----|----|
| | Абс. | % | |
| Стадирование по J. Binet et al. (1981) | А | 39 | 22 |
| | В | 74 | 41 |
| | С | 67 | 37 |
| Распределение по классификации А.И. Воробьева и соавт., 2000) [26] | | | |
| Доброкачественная форма | | 39 | 22 |
| Прогрессирующая форма | | 57 | 31 |
| Опухолевая форма | | 40 | 23 |
| Селезеночная форма | | 20 | 11 |
| Абдоминальная форма | | 18 | 10 |
| Пролимфоцитарная форма | | 6 | 3 |
| Статус ECOG | 0 | 39 | 22 |
| | 1 | 30 | 17 |
| | 2 | 50 | 27 |
| | 3 | 41 | 23 |
| | 4 | 20 | 11 |

Таблица 3.

Коморбидная патология у больных ХЛЛ

| Коморбидная патология | Количество больных | % от общего количества больных |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------------------|
| Болезни сердца | 100 | 56 |
| Артериальная гипертензия | 120 | 66 |
| Патология органов брюшной полости | 50 | 27 |
| Патология мочевыделительной системы | 40 | 22 |
| Сахарный диабет | 40 | 22 |
| ХОБЛ | 50 | 27 |
| Легочные формы туберкулеза | 10 | 5 |
| Другая онкопатология | 20 | 11 |

Таблица 4.

**Клинико-гематологическая характеристика больных ММ,
включенных в исследование (n=125)**

| Показатель | Больные ММ | |
|---|----------------------|----|
| | абс. | % |
| Распределение по классификации B.Durie, S.Salmon [129] | IA | - |
| | IIA | 4 |
| | IIIA | 83 |
| | IIB | - |
| | IIIB | 5 |
| | IIIB | 33 |
| Иммунохимический вариант | IgG | 70 |
| | IgA | 23 |
| | несекретирующая | 7 |
| | миелома VJ | 25 |
| Уровень креатинина | ≥ 170 мкм/л | 38 |
| | < 170 мкм/л | 87 |
| СКФ (мл/мин/1,73 м ²): | >90 | 45 |
| | 60-89 | 42 |
| | 45-59 | 12 |
| | 30-44 | 10 |
| | 15-29 | 9 |
| | <15 | 7 |
| Плазматические клетки в костном мозге: | <40% | 67 |
| | >40% | 43 |
| | нет (очаговые формы) | 15 |
| Статус ECOG | 1 | 25 |
| | 2 | 50 |
| | 3 | 30 |
| | 4 | 20 |

Таблица 5.

Коморбидная патология при ММ

| Коморбидная патология | Количество больных | % от общего количества больных |
|---------------------------------------|--------------------|--------------------------------|
| Болезни сердца | 61 | 49 |
| Артериальная гипертензия | 70 | 56 |
| Заболевания мочевыделительной системы | 20 | 16 |
| Патология органов брюшной полости | 31 | 25 |
| Сахарный диабет | 20 | 16 |
| ХОБЛ | 32 | 25 |
| Легочные формы туберкулеза | 5 | 4 |
| Другая онкопатология | 8 | 6 |

3. 125 пациентов с **множественной миеломой (ММ)**: 65 женщин, 60 мужчин. Возрастной состав: 20-30 лет – 1 (2%), 31-40 – 5 (4%), 41-50 – 35 (28%), 51-60 – 43 (34%), 60-75 лет – 41 (32%) человек, средний возраст 54±3,2 года. Почечная недостаточность диагностирована у 38 человек, из них 10 нахо-

дились на программном диализе. Основные клинико-гематологические показатели пациентов с ММ на момент первичной госпитализации представлены в таблице 4. Коморбидная патология при ММ представлена в таблице 5.

4. За период 2012-2019 гг. на диспансерном учете в гематологическом кабинете АОКП находились 242 больных ХМПЗ: 65 пациентов с диагнозом хронический миелолейкоз (ХМЛ), 53 больных с диагнозом первичный миелофиброз (ПМФ), 84 пациента с диагнозом истинная полицитемия (ИП), 40 с диагнозом эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ). В подавляющем большинстве случаев больные с хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ) в хронической фазе получали терапию по соответствующим протоколам амбулаторно [44, 45, 77, 102]. В хронической фазе ХМПЗ присоединение пневмонии отметили только у 6 пациентов (2,6%) – 3 с ПМФ (5,6%), один с ИП (1%) и два с ХМЛ (3%). Во всех случаях развитию внебольничной пневмонии предшествовало переохлаждение и/или ОРЗ, лечение получали в условиях ЦРБ по месту жительства. Поэтому в дальнейшем анализировали только данные пациентов в острой фазе этих гемобластозов, получавших лечение в условиях гематологического отделения АОКБ: 30 больных ХМПЗ в стадии бластного криза (БК) (острая фаза) – 8 больных ХМЛ, 18 – ПМФ, и 4 пациента с ИП. В 29 случаях бластный криз был диагностирован по миелоидному варианту, и у одного пациента с ХМЛ по лимфобластному. Средний возраст пациентов – $60 \pm 5,5$ лет. Мужчин – 16, женщин – 14. Стадирование по шкале ECOG: статус 2 – 2, 3 – 18 и 4 – 10 пациентов. Коморбидная патология этих пациентов с ХМПЗ будет представлена в главе 3.6.

Для пациентов с ОЛ этапом индукции мы считали 2 курса или 2 фазы лечения: от момента диагностики ОЛ до момента констатации ремиссии по данным исследований костного мозга, периферической крови, люмбальной пункции и клинического осмотра. Консолидацией ремиссии при ОЛ считали следующие несколько курсов терапии по протоколу. В дальнейшем проводилось поддерживающее лечение в течение 1-2 лет.

При ХЛЛ в стадиях В и С (J. Binet et al., 1981) индукцией считали 4-8 курсов до достижения полной или частичной ремиссии. Поддерживающее лечение при ХЛЛ проводили по соответствующим протоколам [80, 81, 104].

При ММ индукционным лечением считали 4 цикла химиотерапии по соответствующему протоколу [62, 63, 65]. После этого больным проводили рестадирование, и, в случае достижения хорошего ответа, выполняли курсы консолидации, в дальнейшем пациентам с ММ проводилась поддерживающая терапия по протоколу.

Пациенты ОЛ, ММ, ХЛЛ и ХМПЗ на поздних этапах опухолевой прогрессии получали курсы индукции и консолидации в условиях гематологического отделения АОКБ. Поддерживающая терапия в ремиссии могла проводиться в амбулаторных условиях. Больные ХЛЛ в стадии А (J. Binet et al., 1981) не нуждались в цитостатической терапии, но регулярно наблюдались в гематологическом кабинете АОКП, информацию об их ИЭ брали из амбулаторных карт. Паллиативная терапия у инкурабельных больных была направлена на купирование или уменьшение симптомов интоксикации, геморрагического синдрома и др. проявлений гемобластозов.

Внебольничную пневмонию (ВП) диагностировали в случае развития заболевания вне стационара, либо в первые 48 ч с момента госпитализации.

Как НП расценивали пневмонию, развившуюся через 48 часов и более после госпитализации, если при поступлении пациента в стационар не было инкубационного периода [68]. НП развившиеся до 5 суток от момента госпитализации расценивали как ранние (РНП); пневмонии, развившиеся, начиная с 5-х суток от поступления в стационар и позже, – поздние пневмонии (ПНП).

Диагноз пневмонии в дальнейшем подтверждали данными анамнеза, результатами клинических, рентгенологических, эндоскопических, бактериологических методов исследования [14, 68].

Критерии тяжести пневмонии [14]. Для легкого течения характерны легочная инфильтрация в пределах одного сегмента, субфебрильная температура тела, невыраженные симптомы интоксикации, отсутствие ДН и гемодинамиче-

ских нарушений, лейкоциты $9,0-10,0 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие коморбидной патологии. Для средней степени тяжести характерны: легочный инфильтрат в пределах 1-2 сегментов, повышение температуры тела до 38°C , умеренно выраженная интоксикация, ЧДД до 22 в мин., ЧСС до 100 ударов в минуту, отсутствие осложнений. Тяжелое течение пневмонии характеризовалось: многодолевой, двусторонней инфильтрацией, быстрым прогрессированием воспалительного процесса, тяжелым состоянием больного, лихорадкой выше $38,0^\circ\text{C}$, выраженными симптомами интоксикации, ДН II- III ст, нарушениями гемодинамики, снижением количества лейкоцитов менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$ или лейкоцитозом $20 \times 10^9/\text{л}$ и более с наличием незрелых нейтрофилов более 10%, наличием плеврального выпота, абсцедированием, сепсисом, ДВС-синдромом, полиорганной недостаточностью, повышением азота мочевины более 10,7 ммоль/л, нарушением сознания, обострением коморбидной патологии. При этом количество лейкоцитов и состав лейкоцитарной формулы при ряде гемобластозов не могли являться показателями воспалительного процесса, ввиду особенностей самого гемобластоза и проводимой химиотерапии (об этом будет сказано в соответствующих разделах диссертации).

С учетом клинической картины в дебюте воспалительного процесса выделяли три варианта НП: типичный, скрытый, малосимптомный [35]. Для типичного варианта течения НП характерно классическое начало с появлением четких клинических и рентгенологических признаков пневмонии.

При скрытом варианте течения НП, картины основного заболевания и/или осложнений после проведенной химиотерапии нивелировали («скрывали») симптоматику пневмонии в ее дебюте. Симптомы пневмонии часто трудно было отличить от клинических проявлений гемобластоза и/или агранулоцитоза.

Клиническими особенностями малосимптомного варианта течения НП было несоответствие между отсутствием или слабо выраженными физикальными и рентгенологическими проявлениями легочного инфильтрата и тяжелыми интоксикационным синдромом и ДН. Пневмония часто дебютировала тяжелыми внелегочными проявлениями и осложнениями.

Контрольные группы. 1-я контрольная группа – 30 пациентов с нозокомиальными пневмониями без гематологического заболевания, находившиеся на лечении в отделениях АОКБ в 2012-2019 гг. Среди них 10 больных с классическим, типичным вариантом НП (подгруппа 1А), 10 больных со скрытым вариантом НП (подгруппа 1Б) и 10 больных с малосимптомным вариантом НП (подгруппа 1В).

Типичное течение НП, характеризовалось всеми физикальными, лабораторными и рентгенологическими проявлениями воспалительного процесса в легких: кашель с гнойной или слизисто-гнойной мокротой, жесткое дыхание, влажные разнокалиберные хрипы, повышение температуры тела более 38⁰С, лейкоцитоз, нейтрофилез, тахипноэ и др. При проведении рентгенологического исследования двустороннее поражение легких отмечено в 3-х, одностороннее в 7 случаях. Очаговая пневмония диагностирована в 2-х, очагово-сливная – в 3-х, полисегментарная – в 4-х, долевая – в одном случае. Типичный вариант течения пневмонии был отмечен у пациентов с ОНМК (n=3), сердечно-сосудистой патологией (n=3), черепно-мозговой (n=2) и другими (n=2) травмами.

Скрытый вариант НП диагностирован у 3 пациентов с онкопатологией (толстой кишки, почки, легкого), с терминальной почечной недостаточностью (ХБП 5 ст.) (n=3), сердечной патологией и недостаточностью кровообращения (n=2), тяжелой формой ХОБЛ (n=2). Клиника основного заболевания преобладала и в дебюте пневмонии нивелировала ее симптомы. Лихорадка более 38⁰С была зарегистрирована только у 5 пациентов, из них у 2-х с онкопатологией лихорадка была диагностирована до развития легочного инфильтрата и была расценена как специфическая, вследствие основного заболевания. У остальных пациентов отмечалась субфебрильная температура тела. Аускультативная картина в легких характерная для тяжелой ХОБЛ (бронхоспазм), НК 2Б-3 ст., терминальной ХПН (влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких) преобладала, и на ее фоне была не четкой клинической картина присоединившейся пневмонии в первые несколько суток от ее развития. Очаговые пневмо-

нии диагностированы в 4-х случаях, полисегментарные в шести. Односторонняя локализация пневмонии в 4-х и двусторонняя в 6 случаях.

Малосимптомный вариант течения НП был диагностирован у 2 больных с сахарным диабетом, трех пациентов с системными коллагенозами и у одного с системным васкулитом, у одного с циррозом печени, в трех случаях у пациентов в возрасте 75-89 лет с тяжелой сочетанной патологией. Односторонняя локализация воспалительного процесса отмечена у семи, двусторонняя у 3-х пациентов. Очаговая пневмония была диагностирована в 4-х, полисегментарная в шести случаях. Лихорадки более 38°C в дебюте пневмонии в этой группе не зарегистрировано. Субфебрильная температура отмечалась в восьми, отсутствие температурной реакции в дебюте воспаления в 2-х случаях. Бронхита в дебюте пневмонии не было. Появление кашля, характерной аускультативной картины в легких отмечалось в течение длительного времени, более 3-х суток с момента развития воспаления. Диагноз во всех случаях был поставлен после проведения рентгенологического исследования.

2-я контрольная группа – 20 пациентов с ВП, находившиеся на лечении в отделении пульмонологии АОКБ в 2012-2019 гг. У всех отмечено классическое типичное течение воспалительного процесса в легких.

3-я контрольная группа – 20 практически здоровых лиц. Контингент трех контрольных групп полностью соответствовал по полу и возрасту больным гемобластозами, включенным в исследование.

Для оценки тяжести состояния пациента использовали шкалу ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) [170], World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS): баллы: 0 – пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90-100% по шкале Карновского); 1 – пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70-80% по шкале Карновского); 2 – пациент способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу, Более 50% времени бодрствования проводит активно в вертикальном положении (50-60% по шкале Карновского); 3 – пациент спосо-

бен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30-40% по шкале Карновского); 4 – инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10-20% по шкале Карновского).

Клиническая оценка коморбидности пациента с гемобластозом проводилась по Кумуляционной шкале коморбидности (Cumulative Illness Rating Scale) – CIRS [152]. Использовали суммарную оценку состояния каждой из систем органов: баллы: 0 – отсутствие заболеваний в этой системе органов или наличие патологии, которая не мешает нормальной жизнедеятельности, не влияет на прогноз и не требует лечения; 1 – легкие отклонения от нормы или перенесенные заболевания в прошлом; 2 – заболевание, при котором необходимо назначение медикаментозной терапии; 3 – заболевание, ставшее причиной инвалидности; 4 – заболевание угрожающее жизни, требующее неотложной терапии.

Для прогнозирования исхода пневмонии использовали шкалу APACHE II (шкала острых и хронических расстройств, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) [145].

2.2. Методы исследования

Эндоскопические методы: бронхоскопия (за исключением больных с противопоказаниями по тяжести состояния).

Рентгенологические методы: рентгенограмма и/или компьютерная томография (КТ) органов грудной полости.

Бактериологические исследования. Материал – мокрота, бронхиальный смыв (БС), бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). Образцы были подвержены микроскопическому скринингу для определения их пригодности к дальнейшему изучению – наличие более 25 лейкоцитов и менее 10 эпителиальных клеток в поле зрения при малом увеличении ($\times 100$). Образцы культивировали, осуществляли количественное бактериологическое исследование, нативную микроскопию, определяли окраску микроорганизмов по Граму. Причинными возбудителями пневмонии считали бактерии, которые обнаруживались в 1 мл мок-

роты, в БС или БЛ в 10^6 КОЕ и более. Диффузионно-дисковым методом проводили исследование чувствительности к антибиотикам.

Иммунологические исследования проводились на проточном цитометре BD FACS Canto II. и методом иммуноферментного анализа (ИФА) (Thermo Fisher Scientific, Анализатор иммунологический «Multiskan FC»).

Другие лабораторные исследования: клинический анализ крови, клинический анализ мочи с определением уровня протеинурии, биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, креатинин, мочеви́на, глюкоза, холестерин, общие липиды, электролиты, азот, мочеви́на, мочевая кислота, амилаза, билирубин, трансаминазы, фибриноген, протромбин, кальций, фосфор, количественное содержание С-реактивного белка (СРБ) в крови).

Статистическая обработка результатов. Обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере с использованием лицензированного пакета программ Statistica 10. Все цифровые данные подвергнуты проверке выборочного распределения на нормальность по критериям Колмогорова-Смирнова и омега-квадрат (ω^2). При нормальном (гауссовом) распределении данных применялись параметрические методы с вычислением выборочного среднего (M), ошибки среднего (m) и стандартного отклонения. Для качественных переменных определяли частоту и долю (%) от общего числа случаев, доверительный интервал. Сравнение групп больных проводилось при помощи t-критерия Стьюдента для количественных переменных и критерия χ^2 – для качественных. Все тесты выполнялись для двустороннего уровня статистической значимости $p < 0,05$. Для определения рисков рассчитывали отношение шансов (ОШ), и расчет относительного риска.

ГЛАВА III.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Структура инфекционных осложнений гемобластозов в Амурской области (2012-2019 гг.)

Исследована структура инфекционных осложнений онкогематологических больных, проживавших в Амурской области в 2012-2019 гг. Для этой цели были проанализированы истории болезни и амбулаторные карты 815 больных гемобластозами: 268 пациентов с острыми лейкозами (ОЛ) в возрасте старше 18 лет, 180 с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), 125 с множественной миеломой (ММ), 242 с ХМПЗ в т.ч. 30 в острой фазе (бластный криз). В стационаре проводились этапы индукции и консолидации ремиссии. Всего – 2750 госпитализаций. Количество госпитализаций на одного больного – от 1 до 20 случаев. Пациентам, с резистентностью ко всем видам химиотерапии и/или находящимся в крайне тяжелом состоянии, проводилась паллиативная терапия. Поддерживающую терапию проводили чаще в амбулаторных условиях.

Одно или несколько одновременно возникших инфекционных осложнений в период проведения программной химиотерапии или сразу после нее, рассматривали как инфекционный эпизод (ИЭ). В течение одной госпитализации у многих больных было зарегистрировано несколько ИЭ.

При проведении индукции ремиссии инфекционные осложнения ОЛЛ были зарегистрированы в 88% случаев, в процессе реиндукции и консолидации – в 40%. Регистрировали лихорадку неясного генеза (ЛНГ) (55%), мукозит (50%), инфекции Лор-органов, трахеи, бронхов (48%), пневмонии (27%), некротическую энтеропатию (23%), парапроктит (22%), сепсис (16%), герпетическую инфекцию (8%), инфекции кожи и мягких тканей (6%), мочевыводящих путей (2%), инвазивные микозы (4,5%), туберкулез (1,8%). Таблица 6.

При проведении индукции ремиссии у больных ОМЛ, инфекционные осложнения встречались у 90%, в процессе консолидации ремиссии у 80% и в период поддерживающей терапии у 10% больных. Регистрировали мукозит

(60%), ЛНГ (45%), инфекции ЛОР-органов, трахеи, бронхов (38%), пневмонии (31%), парапроктит (25%), некротическую энтеропатию (19%), сепсис (18%), инфекции мочевыводящих путей (9,5%), герпетическую инфекцию (9%), инфекции кожи и мягких тканей (9%), инвазивные микозы (5,6%), туберкулез (1,3%). Таблица 6.

Таблица 6.

Структура инфекционных осложнений при проведении программной химиотерапии гемобластозов

| Осложнение | Нозология | ОЛЛ n=110 | ОМЛ n=158 | ХЛЛ n=180 | ММ n=125 | ХМПЗ | |
|--|--------------------|--------------|--------------|--------------|-------------|---------------------------|----------------------|
| | | | | | | хроническая фаза n=212 | острая фаза n= 30 |
| Лихорадка неясного генеза | Абс. кол-во | 60 | 72 | 19 | 18 | 4 | 10 |
| | % | 55 | 45 | 10 | 15 | 1,8 | 33 |
| мукозит | Абс. кол-во | 55 | 95 | - | 22 | 10 | 12 |
| | % | 50 | 60 | - | 18 | 4,7 | 40 |
| пневмония | Абс. кол-во | 30 | 50 | 75 | 32 | 6 | 18 |
| | % | 27 | 31 | 39 | 26 | 2,8 | 60 |
| Герпетическая инфекция | Абс. кол-во | 9 | 14 | 33 | 5 | 13 | 5 |
| | % | 8 | 9 | 18 | 4 | 6,1 | 17 |
| инфекции Лор органов, трахеи, бронхов | Абс. кол-во | 58 | 60 | 100 | 60 | 70 | 10 |
| | % | 48 | 38 | 55 | 48 | 33 | 33 |
| некротическая энтеропатия | Абс. кол-во | 20 | 30 | - | - | - | 5 |
| | % | 23 | 19 | - | - | - | 5 |
| инфекции мочевыводящей системы | Абс. кол-во | 3 | 15 | 30 | 20 | 60 | 2 |
| | % | 2 | 9,5 | 17 | 16 | 28 | 7 |
| Инфекции кожи и мягких тканей | Абс. кол-во | 7 | 14 | 30 | 8 | 8 | - |
| | % | 6 | 9 | 17 | 16 | 2,6 | - |
| парапроктит | Абс. кол-во | 24 | 40 | 14 | 6 | 10 | 4 |
| | % | 22 | 25 | 8 | 4 | 4,7 | 13 |
| инвазивные микозы | Абс. кол-во | 7 | 9 | - | - | - | - |
| | % | 6,3 | 5,6 | - | - | - | - |
| сепсис | Абс. кол-во | 18 | 28 | 3 | 1 | - | - |
| | % | 16 | 18 | 1,5 | 1 | - | - |
| Туберкулез | Абс . | 2 | 2 | 3 | 2 | 10 | |
| | % | 1,8 | 1,3 | 1,7 | 1,7 | 4,7 | |
| Общее число ИЭ | абс | 278 | 429 | 307 | 172 | 193 | 66 |
| Среднее количество ИЭ на одного пациента | | 2,5 | 2,7 | 1,7 | 1.4 | 0,9 | 2,2 |
| <i>Примечание: приводится % от общего количества больных с данным вариантом гемобластоза</i> | | | | | | | |

Интеркуррентные инфекции диагностированы у 55% больных ХЛЛ, которым проводились программная и паллиативная терапии. В процессе опухолевой прогрессии ХЛЛ заболеваемость интеркуррентными инфекциями увеличивалась. В терминальной стадии было зарегистрировано 75% всех инфекционных осложнений ХЛЛ. Часто диагностировали заболевания ЛОР-органов, трахеи, бронхов (55%), пневмонии (39%), герпетическая инфекция (18%), инфекции кожи и мягких тканей (27%), инфекции мочевыводящих путей (17%), реже – ЛНГ (10%), парапроктит (8%), сепсис (1,7%), туберкулез (1,7%). Таблица 6. У больных ХЛЛ в стадии А (доброкачественное течение заболевания) инфекционные осложнения были крайне редки.

У больных ММ инфекционные осложнения диагностированы в 40%. Чаще встречались респираторные инфекции – верхних дыхательных путей и бронхов (48%), пневмонии (26%). Отмечены также мукозит (18%), ЛНГ (15%), герпетическая инфекция (4%), инфекции мочевыделительной системы (16%), кожи и мягких тканей (16%), парапроктит (4%), туберкулез (1,7), сепсис (1%). Таблица 6. Большинство инфекционных осложнений при ММ было зарегистрировано при наличии почечной недостаточности.

В хронической фазе ХМПЗ инфекционные осложнения регистрировали очень редко. В острой фазе ХМПЗ развивались пневмонии, мукозит и некротическая энтеропатия (табл. 6).

Пневмонии, некротическая энтеропатия и сепсис были самыми тяжелыми осложнениями гемобластозов, часто констатировали летальный исход.

Заключение:

1. Программная терапия гемобластозов часто осложняется различными интеркуррентными инфекциями: ОЛЛ при проведении индукции ремиссии – 88%, реиндукции и консолидации – 40%; при ОМЛ во время индукции ремиссии – 90%, консолидации – 80%, и 10% на этапе поддерживающей терапии; ХЛЛ – 55%, при ММ – 40%, при ХМПЗ в острой фазе – 90% случаев.

2. Наибольшее количество инфекционных осложнений развивается на этапе индукции ремиссии гемобластога и при проведении интенсивной консо-

лидации (при ОЛ). Многие инфекционные осложнения встречаются у пациентов в терминальной стадии гемобластоза, которым проводится паллиативное лечение. На этапе поддерживающей терапии инфекционные эпизоды регистрируются редко.

3. Наиболее частыми осложнениями ОЛ являются ЛНГ, мукозит, инфекции верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов; при ХЛПЗ – инфекции верхних дыхательных путей, трахеи, бронхов и пневмонии, в острую фазу ХМПЗ – пневмонии. Самые тяжелые осложнения программной терапии гемобластозов – пневмония, некротическая энтеропатия и сепсис.

4. Тяжесть и длительность нейтропении являются наиболее значимыми предикторами, определяющими развитие инфекции при гемобластозах.

5. При наличии в терапевтическом арсенале современных антибактериальных препаратов, препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, другой необходимой в данной ситуации терапии и соблюдении соответствующего санитарно-гигиенического режима, прогноз большинства ИЭ у онкогематологических больных благоприятный, за исключением случаев терминальной стадии гемобластоза и резистентности пациента ко всем протоколам программной цитостатической терапии.

3.2. Клинические особенности и критерии прогноза бактериальных пневмоний у больных ОЛ

Наиболее частыми инфекционными осложнениями программной химиотерапии острых лимфобластных (ОЛЛ) и миелоидных (ОМЛ) – нелимфобластных (ОНЛЛ) лейкозов взрослых являются – лихорадка неясного генеза и мукозит, третье место занимают инфекции Лор-органов, трахеи и бронхов (табл. 6). Пневмонии находятся на четвертом месте в структуре ИЭ данных гемобластозов и регистрируются в 31% при ОМЛ и 27% при ОЛЛ (табл. 6).

Для того чтобы понять, в какие периоды лечения ОЛ осложняются пневмониями, провели поэтапный анализ программной терапии (табл. 7). Проанализировали этапы индукции, консолидации и поддерживающей терапии.

Пневмониями осложнялось лечение 50 больных ОМЛ (мужчин – 26, женщин – 24) в 57 случаях и 30 больных ОЛЛ (мужчин – 16, женщин – 14) в 35 случаях (у ряда пациентов были диагностированы повторные ИЭ). Первая атака ОЛ была констатирована у 24 больных ОМЛ и 16 ОЛЛ. Рецидивы – у 26 больных ОМЛ и 14 ОЛЛ.

Наибольшее количество пневмоний присоединялись на этапе индукционной терапии (при ОМЛ – 32%, при ОЛЛ – 27% от числа больных на данном этапе терапии), реже на этапе консолидации (при ОМЛ – 20,5%, при ОЛЛ – 22% от количества больных на данном этапе терапии). При проведении курсов индукции и консолидации ремиссии (проводятся в стационаре) развивались нозокомиальные пневмонии, в подавляющем большинстве случаев на фоне тяжелой нейтропении при уровне нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л.}$: при ОМЛ – 45 случаев (79%), при ОЛЛ – 25 случаев (71%).

При проведении поддерживающего лечения пневмонии у пациентов с ОЛ встречались очень редко – 5%. Это были внебольничные пневмонии, они развивались после переохлаждения или вирусной инфекции, при нормальном количестве лейкоцитов и нейтрофилов в анализах крови. Таблица 7.

Таблица 7

Пневмонии у больных ОЛ на различных этапах программной терапии

| Диагноз | | ОЛЛ, n=30 | ОМЛ, n=50 |
|------------------------|--|-----------|-----------|
| Количество ИЭ | | n=35 | n=57 |
| Индукция | <i>Абс. число</i> | 16 | 31 |
| | <i>% от группы</i> | 46 | 54 |
| | <i>% от количества больных на данном этапе терапии</i> | 27 | 32 |
| Консолидация | <i>Абс. число</i> | 11 | 17 |
| | <i>% от группы</i> | 31 | 30 |
| | <i>% от количества больных на данном этапе терапии</i> | 22 | 20,5 |
| Поддерживающая терапия | <i>Абс. число</i> | 3 | 4 |
| | <i>% от группы</i> | 9 | 7 |
| | <i>% от количества больных на данном этапе терапии</i> | 5 | 5 |
| Паллиативная терапия | <i>Абс. число</i> | 5 | 5 |
| | <i>% от группы</i> | 14 | 9 |
| | <i>% от количества больных на данном этапе терапии</i> | 62,5 | 56 |

При проведении паллиативной терапии в рефрактерном рецидиве, НП были диагностированы при ОЛЛ у 5 пациентов из 8 (62,5%), и при ОМЛ у 5 из 9 больных (56%), которым паллиативное лечение проводилось.

Острые мелоидные лейкозы. Средний возраст больных ОМЛ, у которых гемобластоз осложнился пневмонией, составил $49 \pm 5,5$ лет: 18-29 лет – 8 больных, 30-39 лет – 8, 40-49 – 9, 50-59 – 10, 60-75 – 15 человек.

Характеристика пациентов с ОМЛ по шкале ECOG на этапе диагностики пневмонии: статус 2 – 15 чел., ст. 3 – 30 чел., ст. 4 – 5 человек. При первичном поступлении и верификации диагноза, до начала терапии, в 38 случаях (67%) у пациентов была зарегистрирована лихорадка, как клиническое проявление самого лейкоза (специфическая лихорадка).

Коморбидная патология имела место у 34 больных ОМЛ (таблица 8) и встречалась в основном в старшей возрастной группе. Медиана количества заболеваний у одного пациента – 2, среднее значение общего счета CIRS – $6,8 + 3,2$ балла. Суммарное количество баллов увеличивалось пропорционально возрасту пациентов.

Таблица 8

Коморбидная патология у больных ОМЛ, перенесших пневмонию

| Заболевания | Количество больных | Баллы по шкале CIRS | | | |
|-----------------------------------|--------------------|---------------------|----|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Болезни сердца | 20 | 6 | 7 | 5 | 2 |
| Артериальная гипертензия | 20 | 6 | 10 | 4 | - |
| ХОБЛ | 15 | 8 | 5 | 5 | 2 |
| Патология ЛОР-органов | 15 | 13 | 2 | - | - |
| Патология органов брюшной полости | 7 | 7 | - | - | - |
| Патология мочевыводящей системы | 6 | 6 | - | - | - |
| Сахарный диабет | 10 | 3 | 3 | 2 | 2 |
| Туберкулез легких | 2 | 1 | 1 | - | - |
| Другая онкопатология | 3 | 1 | 2 | 1 | - |

Из всех больных ОМЛ (50 чел. – 57 ИЭ), внебольничные пневмонии были зарегистрированы только в четырех случаях у трех пациентов, в период проведения поддерживающей терапии. В трех случаях зарегистрировали ранние нозокомиальные пневмонии (РНП). В остальных 50 ИЭ имели место поздние нозокомиальные пневмонии (ПНП).

Односторонняя локализация воспалительного процесса установлена в 34 случаях (60%), двусторонняя – в 23 ИЭ (40%). Долевая пневмония диагностирована в 15 случаях. Таблица 9.

Микроорганизмы, выделенные из мокроты, бронхиальных смывов (БС) и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у больных ОМЛ при присоединении пневмонии: *Streptococcus pneumonia* (ВП и РНП) – (10), *Escherichia coli* (n=10), *Klebsiella pneumonia* (n=9), *Pseudomonas aeruginosa* (n=6), *Streptococcus viridans* (n=7), *Staphylococcus aureus* (n=4), *Enterobacter spp* (n=5), *Acinetobacter* (n=4), *Haemophilus influenzae* (n=2). Возбудители в качестве моноинфекции выделены в 32% (18 случаев), в ассоциации – 33% (19 случаев). В 20 ИЭ (35%) возбудителя установить не удалось. Таким образом грамотрицательные микроорганизмы, как возбудители пневмоний при ОМЛ (n=35 – 62,5%), преобладали над грамположительными (n=21 – 37,5%). Таблица 10.

Таблица 9

Локализация пневмоний у больных ОМЛ

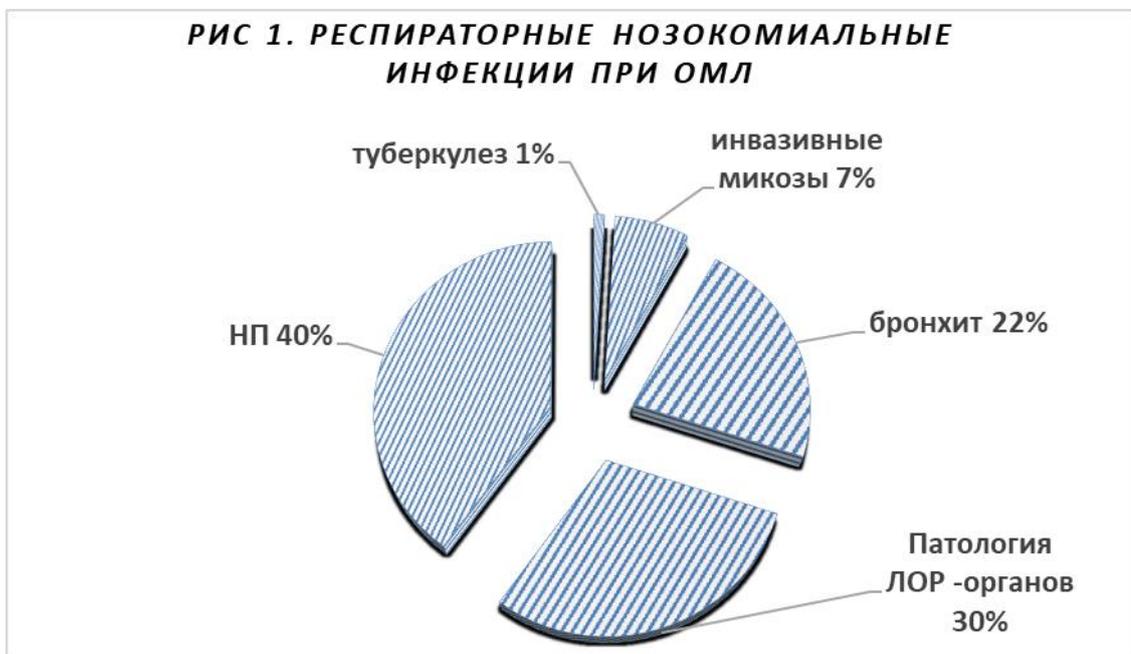
| Локализация | количество больных | % от общего числа пневмоний |
|--|--------------------|-----------------------------|
| <i>Левое легкое</i> | 14 | 24 |
| Верхняя доля | 1 | 2 |
| Нижняя доля | 13 | 22 |
| <i>Правое легкое</i> | 20 | 36 |
| Верхняя доля | 2 | 4 |
| Средняя доля | 4 | 8 |
| Нижняя доля | 14 | 24 |
| <i>Двусторонняя локализация</i> | 23 | 40 |

Таблица 10.

Возбудители пневмоний у больных ОМЛ

| Возбудитель | | Пневмонии | |
|-------------|--------------------------|--------------|------------|
| | | Моноинфекции | Ассоциации |
| 1. | <i>S. pneumoniae</i> | 5 | 5 |
| 2. | <i>S. aureus</i> | 1 | 3 |
| 3. | <i>S. viridans</i> | 3 | 4 |
| 4. | <i>K. pneumoniae</i> | 1 | 7 |
| 5. | <i>Escherichia coli</i> | 4 | 6 |
| 6. | <i>Enterobacter spp</i> | 1 | 4 |
| 7. | <i>Acinetobacter spp</i> | 1 | 3 |
| 8. | <i>H. influenzae</i> | - | 2 |
| 9. | <i>P. aeruginosa</i> | 2 | 4 |
| 10. | Этиология не установлена | 20 | |

Структура нозокомиальной инфекции дыхательной системы у больных ОМЛ при проведении программной терапии представлена на рисунке 1. При ОМЛ НИ занимают первое место среди всех респираторных нозокомиальных инфекций (53 случая – 40%). На втором месте находится патология ЛОР-органов (40 случаев у 35 пациентов) – 30%. На третьем месте – бронхит (30 случаев у 25 человек) – 22%. На четвертом – инвазивные микозы (9 пациентов/случаев – 5 – аспергиллез, 4 кандидоз) – 7%. Туберкулез диагностирован у 2 пациентов – 1% (здесь случаи туберкулеза, диагностированные при проведении программной терапии; формы туберкулеза, верифицированные до диагностики ОЛ, расценивали как сопутствующую патологию, табл. 6).



Острые лимфобластные лейкозы. При ОЛЛ пневмонии регистрировали у 30 пациентов (27%) – 35 эпизодов. Возраст больных: 18-30 лет – 10 чел., 30-40 лет – 7 чел., 40-50 лет – 6 чел., 50-60 лет – 4 чел., 60-70 лет – 3 человека, средний возраст – $39 \pm 6,5$ лет.

Характеристика пациентов с ОЛЛ в соответствии со шкалой ECOG: статус 2 – 9 чел, ст. 3 – 16 чел, ст. 4 – 5 человек. В 22 случаях (63%) у больных ОЛЛ при первичной верификации гемобластоза, до начала цитостатической терапии диагностировали лихорадку, расцененную как симптом гемобластоза.

Коморбидная патология имела место у 15 пациентов из данной группы (табл. 11), медиана количества заболеваний у одного пациента – 2, среднее значение общего счета CIRS – 4,2+2,5 балла. Суммарное количество баллов увеличивалось пропорционально возрасту пациентов.

32 пневмонии были госпитальными. У 30 пациентов, которым проводилась программная терапия, НП присоединились при проведении курсов индукции и консолидации на фоне агранулоцитоза и были поздними; у двух больных имели место РНП. В трех случаях имели место внебольничные пневмонии (при проведении поддерживающей терапии).

Двустороннее поражение легких диагностировано в 15 случаях, одностороннее – в двадцати (табл. 12) от общего количества пневмоний. Долевая пневмония диагностирована в 8 случаях.

Таблица 11

Коморбидная патология у больных ОЛЛ, перенесших пневмонию

| Заболевания | Количество больных | Баллы по шкале CIRS | | | |
|-------------------------------------|--------------------|---------------------|----------|----------|----------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Болезни сердца | 6 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| Артериальная гипертензия | 7 | 4 | 2 | 1 | - |
| ХОБЛ | 4 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| Патология ЛОР-органов | 5 | 4 | 1 | - | - |
| Патология органов брюшной полости | 2 | 2 | - | - | - |
| Патология мочевыделительной системы | 1 | 1 | - | - | - |
| Сахарный диабет | 6 | 1 | 3 | 2 | - |
| Туберкулез легких | 2 | 1 | 1 | - | - |
| Онкопатология | 2 | 1 | - | 1 | - |

Таблица 12

Локализация пневмоний у больных ОЛЛ

| Локализация | Количество больных (n=35) | % от общего числа пневмоний |
|----------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Левое легкое | 9 | 26 |
| Верхняя доля | - | - |
| Нижняя доля | 9 | 26 |
| Правое легкое | 11 | 31 |
| Верхняя доля справа | 1 | 2 |
| Средняя доля справа | - | - |
| Нижняя доля справа | 10 | 29 |
| Двусторонняя | 15 | 43 |

Микроорганизмы, выделенные из мокроты, бронхиальных смывов (БС) и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у больных ОЛЛ при присоединении пневмонии: *Streptococcus pneumonia* (ВП и РНП) – (n=6), *Escherichia coli* (n=6), *Klebsiella pneumonia* (n=5), *Staphylococcus aureus* (n=4), *Streptococcus viridans* (n=3) (в двух случаях в комбинации с *S. pneumonia* при РНП), *Pseudomonas aeruginosa* (n=3), *Enterobacter spp* (n=3), *Haemophilus influenza* (n=2), *Acinetobacter* (n=1), *Staphylococcus epidermidis* (n=1). В качестве моноинфекции микроорганизмы были выделены в 12 случаях (34%), в ассоциации в 11 (32%). В 12 случаях (34%) возбудителя выявить не удавалось. Таблица 13. Таким образом грамотрицательные микроорганизмы, как возбудители пневмоний при ОЛЛ (n=20 – 59%), преобладали над грамположительными (n=14 - 41%).

Таблица 13.

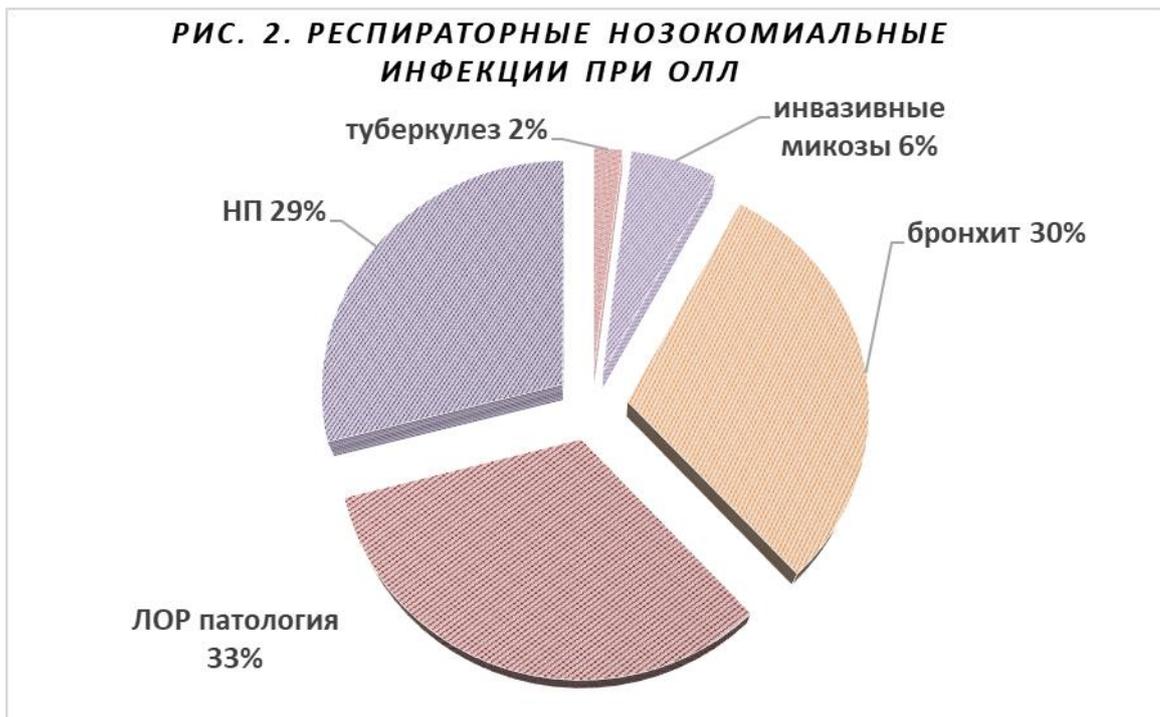
Возбудители пневмоний у больных ОЛЛ

| Возбудитель | | Пневмонии | |
|-------------|--------------------------|--------------|------------|
| | | Моноинфекции | Ассоциации |
| 1. | <i>S. pneumoniae</i> | 3 | 3 |
| 2. | <i>S. aureus</i> | 1 | 3 |
| 3. | <i>S. viridans</i> | 1 | 2 |
| 4. | <i>S. epidermidis</i> | - | 1 |
| 4. | <i>K. pneumoniae</i> | 3 | 2 |
| 5. | <i>Acinetobacter</i> | - | 1 |
| 6. | <i>Escherichia coli</i> | 2 | 4 |
| 7. | <i>Enterobacter spp</i> | 1 | 2 |
| 8. | <i>H. influenzae</i> | - | 2 |
| 9. | <i>P. aeruginosa</i> | 1 | 2 |
| 10. | Этиология не установлена | 12 | |

Структура нозокомиальной инфекции дыхательной системы у больных ОЛЛ при проведении программной терапии представлена на рисунке 2. При ОЛЛ НП находятся на третьем месте в структуре респираторной патологии – 32 случая (29%). Первое и второе места занимают патология ЛОР-органов (30 больных – 35 эпизодов) – 33%, острый бронхит – (28 больных – 33 случая) – 30%. На четвертом месте находятся инвазивные микозы (7 человек, 4 аспергиллез, 3 – кандидоз) – 6%. На 5-м месте туберкулез – 2 человека (2%).

Структура пневмоний у больных ОЛ при проведении программной терапии представлена на рисунке 3. У всех пациентов с ПНП было констатировано ее тяжелое течение (n=80). Внебольничные пневмонии (n=7) в четырех случаях имели легкое течение, и в трех – средней тяжести. РНП (n=5) в 3-х случаях имели среднюю степень тяжести, и в 2-х протекали в тяжелой форме.

Варианты течения пневмоний при ОЛ. Типичный вариант течения пневмонии диагностирован только в 7 случаях при ОМЛ (4 ВП и 3 РНП) и в 5 случаях при ОЛЛ (3 ВП и 2 РНП), возбудителем являлся *S. Pneumonia* (в ряде случаев в ассоциации с другими микроорганизмами). Все остальные ИЭ имели скрытый (когда клинические симптомы воспалительного очага в легких нивелировались проявлениями гемобластоза и/или агранулоцитоза) и малосимптомный варианты. Табл. 14.





При *типичном варианте* НП (12 пациентов) имела классическая клиника пневмонии: сухой кашель, который спустя некоторое время становился влажным, и начинала выделяться мокрота бурого или ржавого цвета; больные отмечали боль в грудной клетке на стороне поражения (или с обеих сторон, при двухстороннем поражении), боль усиливалась при кашле и дыхании; при проведении аускультации в начале выслушивали ослабленное везикулярное дыхание, на второй-третий дни появлялась крепитация, в дальнейшем регистрировали бронхиальное дыхание, влажные и сухие хрипы; отмечалась выраженная одышка; поражённая сторона грудной клетки отставала при дыхании; в зоне поражения при пальпации определялась болезненность, голосовое дрожание было усилено; при перкуссии над очагом воспаления диагностировали притупление перкуторного тона.

Во всех случаях типичного варианта НП регистрировали повышение температуры тела от 37,5 до 40°C. При этом на момент госпитализации до начала цитостатической терапии, лихорадка, как проявление гемобластоза, была зарегистрирована в 38 случаях (67%) у больных ОМЛ и в 22 случаях (63%) у больных ОЛЛ. После начала ХТ (до присоединения пневмонии) специфическая лихорадка купировалась у 15 пациентов ОМЛ и 15 с ОЛЛ.

Во всех случаях были отмечены тахикардия, одышка, ускорение СОЭ в анализах крови (которые также могут быть осложнением гемобластоза). Только

в 4 случаях легкого течения ЧДД оставалась в пределах нормы. У всех остальных больных отмечалось тахипноэ.

Таблица 14

Характеристика клинических проявлений различных вариантов НП при ОЛ

| Признак | ОМЛ (n=57) | | | ОЛЛ (n=35) | | |
|---|---------------------|----------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------|
| | Типичный (n = 7) | Скрытый (n =20) | Малосимп- томный (n =30) | Типичный (n = 5) | Скрытый (n = 10) | Малосимп- томный (n = 20) |
| | абс. кол-во (%) | абс. кол-во (%) | абс. кол-во (%) | абс. кол-во (%) | абс. кол-во (%) | абс. кол-во (%) |
| Наличие кашля - да - нет | 7 (100%) - | 14 (70%) 6 (30%) | 15 (50%) 15 (50%) | 5 (100%) - | 6 (60%) 4 (40%) | 11 (55%) 9 (45%) |
| Наличие и характе- ристика мокроты: | | | | | | |
| - нет | - 4 (57%) | 15 (75%) 2 (20%) | 20 (67%) 10 (33) | - 2 (40%) | 5 (50%) 2 (20%) | 10 (50%) 10 (50%) |
| - слизистая | 2 (29%) | - | - | 1 (20%) | - | - |
| - слизисто-гнойная | - | - | - | - | - | - |
| - гнойная | 1 (14%) | 3 (30%) | - | 2 (40%) | 3 (30%) | - |
| Изменения дыхания: | | | | | | |
| - везикулярное | - | 2 (10%) | 4 (13%) | - | 2 (20%) | 6 (30%) |
| - жесткое | 1 (14%) | - | 5 (16) | 1 (20%) | - | 4 (20%) |
| - ослабленное | 4 (57%) | 14 (60%) | 18 (60%) | 4 (80%) | 8 (80%) | 6 (30%) |
| - жесткое/ослаб-е | 2 (29%) | 4 (20%) | 3 (11%) | - | - | 4 (20%) |
| Наличие и характе- ристика хрипов: | | | | | | |
| - сухие | - | 5 (25%) | - | - | 2 (20%) | - |
| - влажные | 4 (57%) | 6 (30%) | - | 3 (60%) | 4 (40%) | - |
| - сухие/влажные | 3 (43%) | 2 (10%) | - | 2 (40%) | 1 (10%) | - |
| - нет | - | 7 (35%) | 30(100%) | - | 3 (30%) | 20 (100%) |
| Повышение темпе- ратуры тела: - нет | - | - | - | - | - | - |
| - менее 38 ⁰ | 2 (29%) | - | 7 (23%) | - | - | 5 (25%) |
| - более 38 ⁰ | 5(71%) | 20 (100%) | 23 (77%) | 5 (100%) | 10 (100%) | 15 (75%) |
| ЧД: - 20 в мин. | 2 (29%) | - | - | 2 (40%) | - | - |
| - более 20 в мин. | 5 (71%) | 20 (100%) | 30 (100%) | 3 (60%) | 10 (100%) | 20 (100%) |
| Гипотония - да - нет | 2 (29%) 5 (71%) | 10 (50%) 10 (50%) | 10 (33%) 20 (67%) | 3 (60%) 2 (40%) | 4 (40%) 6 (60%) | 6 (30%) 14 (20%) |
| Боль в грудной клетке при дыхании | | | | | | |
| - да | 7 (100%) | - | 10 (33%) | 5 (100%) | - | 10 (50%) |
| -нет | - | 20 (100%) | 20 (67%) | - | 10 (100%) | 10 (50%) |

Примечание: в скобках указан % от данной группы

Особого внимания заслуживали ПНП у больных ОЛ, развившиеся на фоне тяжелой нейтропении – менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (n=70; 25 – ОЛЛ и 45 – ОМЛ). Пневмонии при ОЛ в период снижения гранулоцитов, менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или лейкоцитов менее $1 \times 10^9/\text{л}$, носили скрытый или малосимптомный характер. Таблица 14. Особенностью пневмоний у больных с нейтропенией IV ст. были

тяжелые внелегочные проявления воспалительного процесса при минимальной физикальной симптоматике в легких.

Кашель в дебюте заболевания отмечали в 46 из 70 случаев ПНП на фоне агранулоцитоза (65%). Только в 30 случаях (43%) в дебюте пневмонии пациенты отмечали выделение мокроты, преимущественно слизистого характера. Выслушать влажные мелкопузырчатые и/или сухие хрипы над зоной поражения легких при агранулоцитозе удалось только в 20 случаях (28%). В остальных ситуациях при физикальном исследовании над зоной поражения легких, регистрировали только притупление легочного звука и ослабленное или жесткое дыхание. Боль в грудной клетке при дыхании регистрировали в 20 случаях (28%), гипотонию в 30 (42%), цианоз в 40 (57%). В 20 случаях (28%) при тяжелой нейтропении пневмония дебютировала бактериально-токсическим шоком, в 10 (14%) с ДВС-синдромом и острой почечной недостаточностью (ОПН).

В то же время преобладали внелегочные проявления пневмонии, многие из которых (лихорадка, боли в грудной клетке при дыхании, гипотония, тахикардия, нарушения со стороны ЦНС и др.) могут быть как проявлением острого лейкоза, так и пневмонии. Чтоб снизить влияние анемии на выраженность одышки, уровень гемоглобина старались повысить более 90-100 г/л. Кроме того, как правило, у одного пациента в стадии индуцированного агранулоцитоза могло быть несколько ИЭ. В данной ситуации дифференциальный диагноз был очень сложным.

При снижении лейкоцитов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ и гранулоцитов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ни в одном случае с помощью традиционного рентгенологического исследования не удалось верифицировать инфильтративные или очаговые изменения. У 5 пациентов воспалительный процесс в легких смогли верифицировать только после аутопсии, это были больные с рефрактерным рецидивом, у которых имел место скрытый вариант течения НП. Но, при проведении КТ удавалось диагностировать даже очень мелкие легочные инфильтраты.

В лечении НП, развившейся на фоне тяжелой нейтропении, кроме активной противовоспалительной терапии, по показаниям [43] использовали препа-

раты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ). После увеличения уровня лейкоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, в легких отмечали появление классической аускультативной картины пневмонии с наличием жесткого дыхания и влажных хрипов. Одновременно с этим на традиционных рентгенограммах начинала определяться инфильтрация в легких. В то же время отмечалось улучшение состояния больных: лихорадка купировалась, или уменьшалась ее выраженность, снижалась тяжесть симптомов интоксикации, в легких начинала отделяться мокрота, кашель становился продуктивным и т.д.

В период индуцированного агранулоцитоза особенности течения НП объясняются значительным снижением количества нейтрофилов, при этом в легких не образуется плотный воспалительный фокус, который должен формировать классическую физикальную и рентгенологическую картину пневмонии. Поэтому у данной когорты больных отсутствуют или бывают сомнительными клинические и рентгенологические признаки воспаления.

При повышении количества нейтрофилов, в легких формируется воспалительный клеточный инфильтрат, и развивается характерная физикальная и рентгенологическая картина пневмонии. Во всех случаях нейтропении IV ст. регистрировали тяжелое и затяжное течение НП.

При *скрытом варианте* течения пневмонии (30 чел., 20 – ОМЛ и 10 – ОЛЛ) клинические проявления острого лейкоза и/или агранулоцитоза преобладали над клиникой пневмонии и часто нивелировали («скрывали») ее симптомы. Данный вариант течения НП отмечен у 20 больных (15 ОМЛ и 5 ОЛЛ) с нейтропенией менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и у 10 больных с рефрактерным рецидивом без тяжелой нейтропении, которым проводилась паллиативная терапия. Тяжелый геморрагический синдром (при уровне тромбоцитов менее $50-20 \times 10^9/\text{л}$) был констатирован в 22 случаях (73%), в 6 случаях (27% от всех больных с тяжелым геморрагическим синдромом) у этих пациентов при кашле выделялась кровянистая мокрота, при бронхоскопии диагностирован двусторонний геморрагический эндобронхит. Клинические проявления тяжелого анемического синдрома (в т.ч. одышка, тахикардия, тахипноэ, слабость) диагностированы в 18 случаях

(60%), нейтролейкемия в 8 (27%), лейкоэмическая инфильтрация внутренних органов (лимфаденопатия, спленомегалия и др. экстрамедуллярные очаги кроме нейтролейкемии) в 10 (30,3%), некротическая энтеропатия в 10 (30,3%), токсический гепатит в 8 (27%) случаях. Специфическая лихорадка на момент развития ИЭ имела место в 20 случаях (66,7%), еще в 10 случаях лихорадка была клиническим проявлением некротической энтеропатии. Декомпенсация сахарного диабета на фоне гемобластоза и его терапии, особенно при ОЛЛ, в программы лечения которого включены высокие дозы глюкокортикоидов, отмечена в 3 случаях (10%), декомпенсация сердечно-сосудистой патологии у 4 больных (13%), обострение ХОБЛ у 8 больных (27%). У всех пациентов в анализе крови была значительно повышена СОЭ. Эти проявления были верифицированы до пневмонии и «скрывали» ее симптомы в дебюте воспалительного процесса.

У 20 пациентов, на фоне тяжелой нейтропении в легких, отсутствовала классическая физикальная картина легочного инфильтрата. В 10 случаях хрипы не выслушивались, только ослабленное или жесткое дыхание. В 8 случаях развитию инфильтрата предшествовало обострение ХОБЛ, и превалировала клиника бронхообструктивного синдрома; у трех пациентов на этом фоне присоединились влажные хрипы. Непродуктивный кашель был только у половины пациентов с агранулоцитозом. В 15 случаях в диагностике воспалительного процесса в легких помогла КТ. У 5 пациентов с рефрактерным рецидивом, воспалительный процесс в легких был верифицирован только после аутопсии.

Скрытый вариант течения ПНП отмечен у десяти пациентов, получавших паллиативную терапию. У них не было тяжелой нейтропении, но признаки терминальной стадии ОЛ преобладали над клиническими проявлениями пневмонии. У всех присоединялся кашель, и в легких удавалось выслушать аускультативную картину пневмонии, что было подтверждено КТ.

Во всех случаях тяжесть состояния пациента по основному заболеванию превышала тяжесть симптомов скрытого варианта пневмонии, и у 21 человека был констатирован летальный исход.

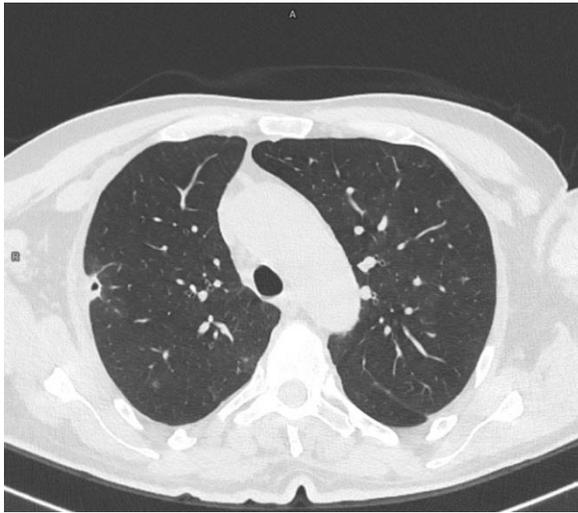
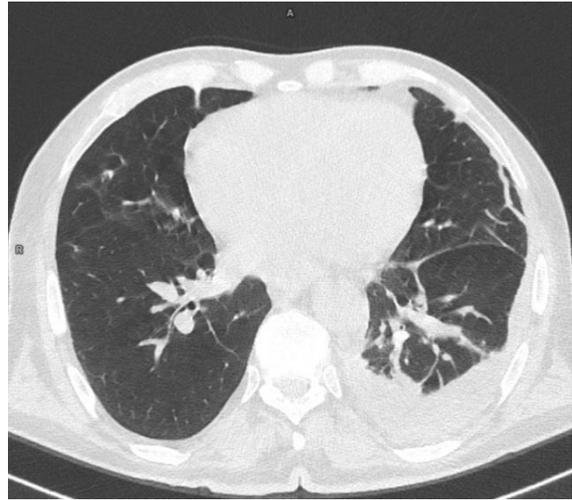
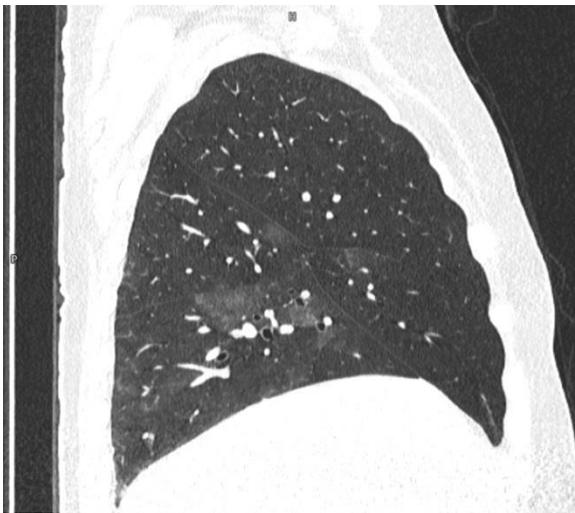
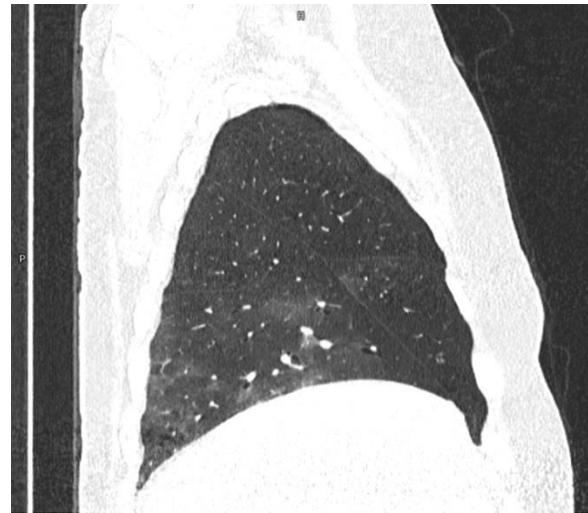
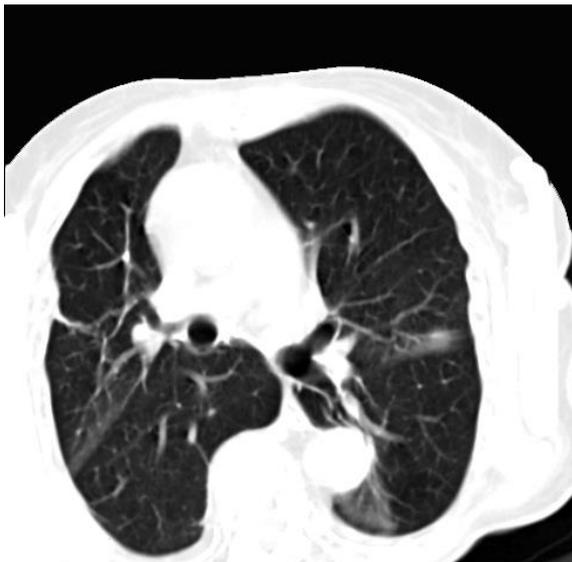
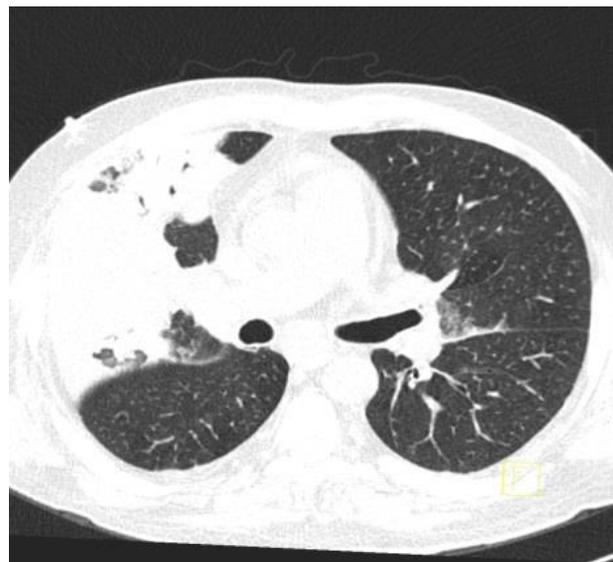
*А**Б**В**Г**Д**Е*

Рис. 4. А, Б, В, Г, Д – КТ сложных для диагностики пневмоний у больных ОЛ на фоне нейтропении $<0,5 \times 10^9/\text{л}$; Е – пневмония у пациента с ОЛ при количестве лейкоцитов $7,2 \times 10^9/\text{л}$.

Особенностью скрытого варианта НП при ОЛ, явилось большое количество пациентов (66,7%) у которых специфическая лихорадка, как проявление гемобластоза, была зарегистрирована до присоединения пневмонии, что затрудняло диагностику последней в ее дебюте. У пациентов 1Б подгруппы (скрытый вариант НП у негематологических больных) специфическая лихорадка регистрировалась редко, только при наличии другой онкопатологии.

Малосимптомный вариант НП при ОЛ (50 чел., 30 – ОМЛ и 20 – ОЛЛ) в дебюте пневмонии во всех случаях был зарегистрирован у пациентов с агранулоцитозом. Клинические проявления воспалительного процесса в легких были выражены слабо на фоне нейтропении 4-й степени: отсутствовали или были невыраженными признаки инфекционного очага при проведении перкуссии и аускультации; в то же время ведущими клиническими проявлениями были тяжелая интоксикация и лихорадка. Малосимптомный вариант пневмонии в 25 случаях дебютировал клиникой тяжелой дыхательной недостаточности (50%), в 10 случаях (20%) клиникой инфекционно-токсического шока. Непродуктивный кашель пациенты отмечали в 26 ИЭ (52%). Во всех случаях диагноз был поставлен после выполнении КТ органов грудной полости. Для этого варианта НП была характерна низкая эффективность антибактериальной терапии до увеличения числа лейкоцитов более 1×10^9 /л. После повышения количества лейкоцитов, у большинства пациентов отмечалось улучшение самочувствия, но в легких начинала появляться классическая физикальная картина пневмонии, ее течение переходило в классический типичный вариант.

Таким образом, особенностью малосимптомного варианта течения пневмонии при ОЛ на фоне агранулоцитоза, в отличие от пациентов 1В подгруппы с малосимптомным вариантом течения НП при негематологических заболеваниях, является длительная изнуряющая лихорадка 38-40°C, резистентная до повышения лейкоцитов более 1×10^9 /л (76% больных). При другой соматической патологии малосимптомный вариант НП характеризовался субфебрильной температурой тела или отсутствием температурной реакции (глава 2).

Таблица 15

Лабораторные показатели больных ОЛ при присоединении пневмонии

| Признак | ОМЛ (n = 57) | | | ОЛЛ (n = 35) | | |
|--|------------------------------|-------------------------------------|--|------------------------------|-------------------------------|--|
| | Варианты течения заболевания | | | Варианты течения заболевания | | |
| | Типичный n = 7 | Скрытый n = 20 | Малосимп- томный n=30 | Типичный n = 5 | Скрытый n = 10 | Малосимп- томный n = 20 |
| | абс. число; (% от гр.) | абс. число; (% от гр.) | абс. число; (% от гр.) | абс. число; (% от гр.) | абс. число; (% от гр.) | абс. число; (% от гр.) |
| лейкоциты: - более $1 \times 10^9/\text{л}$ - менее $1 \times 10^9/\text{л}$ | 7 (100%) - | 5 (25%) 15 (75%) | - 30 (100%) | 5 (100%) - | 5 (50%) 5 (50%) | - 20 (100%) |
| нейтрофилы: - более 1000 кл/мкл - менее 1000 кл/мкл - менее 500 кл/мкл | 3 (43%) 4 (57%) - | 3 (15%) 2 (10%) 15 (75%) | - - 30(100%) | 4 (80%) 1 (20%) - | 2 (20%) 3 (30%) 5 (50%) | - - 20 (100%) |
| Тромбоциты: - более $80 \times 10^9/\text{л}$ - менее $80 \times 10^9/\text{л}$ - менее $50 \times 10^9/\text{л}$ - менее $20 \times 10^9/\text{л}$ | 5 (71%) 2 (29%) - - | - 2 (10%) 12 (60%) 6 (30%) | 5 (16%) 10 (33%) 12 (40%) 3 (11%) | 3 (60%) 2 (40%) - - | - - 5 (50%) 5 (50%) | 4 (20%) 5 (25%) 6 (30%) 5 (25%) |
| Гемоглобин: - более 70 г/л - менее 70 г/л - менее 50 г/л | 4 (57%) 3 (43%) - | 8 (40%) 10 (50) 2 (10%) | 3 (11%) 22 (13%) 5 (13%) | 3 (60%) 2 (40%) - | 4 (40%) 3 (30%) 3 (30%) | 2 (10%) 3 (15%) 15 (75%) |
| Креатинин: - в норме - 100 – 200 мкм/л - 200 мкм/л и более | 7(100%) - - - | 10 (50%) 5 (25%) 5 (25%) | 20 (67) 5 (16,5%) 5 (16,5%) | 4 (80%) 1 (20%) - | 2 (30%) 3 (30%) 5 (50%) | 10 (50%) 5 (25%) 5 (25%) |
| Билирубин: - в норме. - повышен | 7 (100%) - | 10 (50%) 10 (50%) | 30 (100%) - | 5 (100%) - | - 10 | 20 (100%) - |
| Общий белок - в норме - снижен | 7 (100%) - | 5 (25%) 15 (75%) | 15 (50%) 15 (50%) | 3 (60%) 2 (40%) | 5 (50%) 5 (50%) | 10 (50%) 10 (50%) |
| Трансаминазы - увеличены - нормальные значе- ния | - 5 (71%) | 20 (100%) - | 20 (67%) 10 (33%) | - 5 (100%) | 5 (50%) 5 (50%) | 10 (50%) 10 (50%) |

Осложнения. ОДН в нашем исследовании была диагностирована в 75 случаях (76%). Другие легочные осложнения пневмонии диагностировали при увеличении количества лейкоцитов более $1 \times 10^9/\text{л}$: плевриты (n=35 – 38%), абсцедирование (n=18 – 20%). Внелегочные проявления пневмоний при ОЛ: тахикардия (n=92 – 100%), цианоз (n=50 – 54%), гипотония (n=35 – 27%), при ПНП в 20 случаях (22%) сепсис и бактериально-токсический шок, ДВС-синдром и острая почечная недостаточность (n=10 – 11%), повышение трансаминаз (n= 55 – 60%), печеночная желтуха (n=8 – 8,6%). Умеренное повыше-

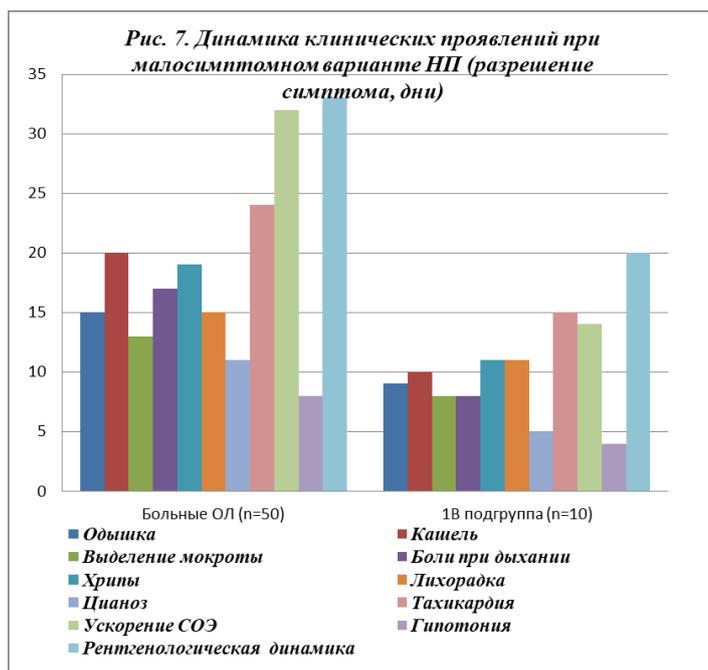
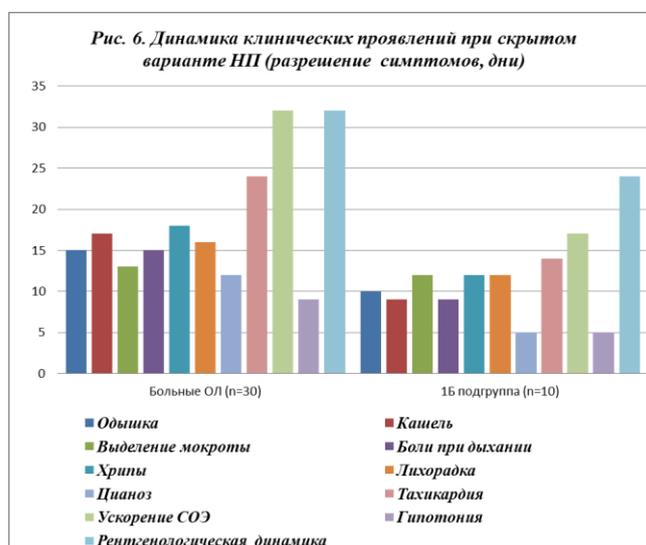
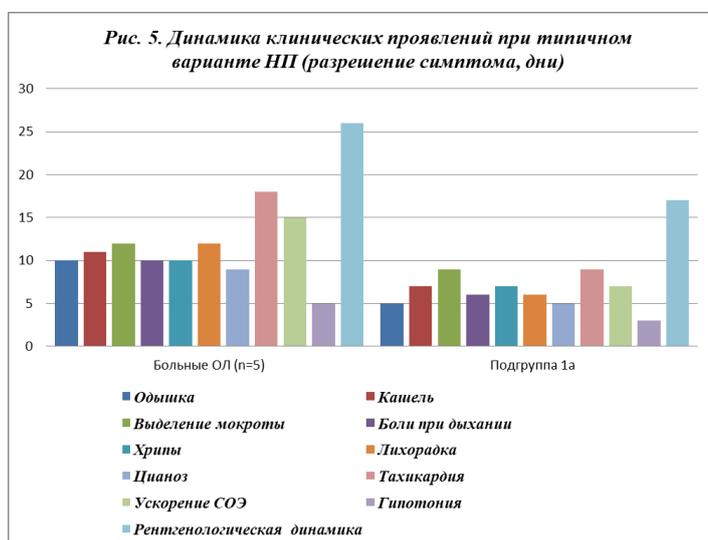
ние уровня креатинина и мочевины без ОПН, расцененные как «токсическая нефропатия» отмечены в 19 случаях (20%).

Повышение креатинина, мочевины, билирубина, трансаминаз при программной терапии ОЛ могло иметь место, как вследствие токсического действия цитостатиков, так и вследствие пневмонии. В данной ситуации сложно объяснить изменения данных показателей и клинические проявления почечной и печеночной недостаточности только присоединением пневмонии, возможно одновременное развитие нескольких осложнений цитостатической терапии. Тем не менее, поскольку эти изменения были зафиксированы в период лечения пневмонии, мы упоминаем о них.

Особенности лабораторных показателей у больных ОЛ на момент диагностики пневмонии представлены в таблице 15.

Лечение пневмоний при гемобластозах проводилось по клиническим рекомендациям действовавшими в 2012-2019 гг. [47, 50, 52, 53, 77, 86]. До верификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам, и в ситуациях, когда не было возможности верифицировать причинный возбудитель, применяли антибиотики широкого спектра действия: в качестве комбинированной терапии – цефалоспорины III-IV поколений (цефоперазон/сульбактам, цефтриаксон, цефепим, цефтазидим, цефоперазон) в комбинации с аминогликозидами (амикацин, тобрамицин, нетилмицин) при отсутствии почечной недостаточности или респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин); в качестве монотерапии – карбапенемы или цефоперазон/сульбактам. При диагностике этеробактерий в качестве причинного возбудителя применяли антипсевдомонадный карбапенем (меропенем, имипенем, дорипенем). При возбудителе *P. aeruginosa* – антипсевдомонадный β -лактам (имипенем, меропенем, дорипенем, цефтазидим, цефепим) в комбинации с ципрофлоксацином или аминогликозидом. Если состояние больного ухудшалось, и/или появлялись новые очаги на рентгенограммах, в лечение присоединяли ванкомицин, препараты, обладающие антимикотической активностью.

Тяжело протекали пневмонии у больных с выраженным анемическим и геморрагическим синдромами. Трансфузиями эритроцитарной массы и тромбоконцентрата старались повысить уровень гемоглобина до 90-100 г/л и выше, количество тромбоцитов более 50×10^9 /л.



У больных ОЛ с типичным вариантом НП при сравнении с пациентами из 1-й контрольной группы (с НП без гемобластоза) 1А подгруппы в течение более продолжительного времени купировались лихорадка ($p < 0,05$), тахикардия ($p < 0,01$), гипотония ($p < 0,01$), цианоз ($p < 0,05$), при ОМЛ – продолжительность хрипов ($p < 0,01$), при всех ОЛ на КТ была отмечена затяжная динамика разрешения инфильтрата ($p < 0,05$).

При скрытом и малосимптомном варианте НП при ОЛ по сравнению с пациентами 1Б и 1В подгрупп (соответственно скрытый и малосимптомный варианты НП без гемобластоза) отмечена значительно более длительная динамика всех клинических, лабораторных и рентгенологических проявлений НП. Рис. 5, 6, 7.

Прогноз пневмонии при современных возможностях ее терапии в большинстве случаев был благоприятным, за исключением случаев резистентности опухоли ко всем протоколам программной терапии и рефрактерного рецидива.

Инвазивные микозы с поражением легких в нашем исследовании были диагностированы в 16 случаях (9 аспергиллез и 7 кандидоз) – 6%, во всех случаях на фоне тяжелой нейтропении. Частота развития этого осложнения не большая, если сравнивать с данными Российского многоцентрового исследования, где они составили 12% в общей структуре инфекционных осложнений гемобластозов. Но в литературе, в т.ч. отечественной, встречаются работы, где частота этого осложнения при ОЛ также не велика [100].

Летальный исход при присоединении пневмонии был констатирован у 25 больных ОМЛ и 17 ОЛЛ. Среди этих 42 пациентов у 36 был констатирован рецидив заболевания: 1-й рецидив – 19 пациентов (12 – ОМЛ и 7 – ОЛЛ), 2-й рецидив – 12 больных (8 – ОМЛ и 4 – ОЛЛ) и 3-й рецидив – 5 больных (2 – ОМЛ и 3 – ОЛЛ). Только в 6 случаях (3 – ОМЛ и 3 – ОЛЛ) летальный исход при присоединении пневмонии наступил в период индукции ремиссии на стадии первой атаки гемобластоза.

При аутопсии. Долевые пневмонии были диагностированы у 8 пациентов (рис. 8), полисегментарные пневмонии у 4-х. При тяжелой тромбоцитопении и наличии геморрагического синдрома на коже и видимых слизистых, при аутопсии в легких и других внутренних органах макроскопически (рис. 9) и при гистологическом исследовании также диагностировали кровоизлияния.

Микроскопическая картина пневмонии у пациентов с тяжелой нейтропенией имела особенности. Вследствие значительного уменьшения нейтрофилов в альвеолах преобладала экссудация без формирования характерной воспалительной клеточной реакции. У многих больных отмечена лейкоэмическая инфильтрация межальвеолярных перегородок, но бласты не выходили в просвет альвеол. В респираторном отделе легочной ткани отмечали слущивание альвеолярного эпителия, большое количество альвеолярных макрофагов. В альвеолах определяли содержимое серозного характера. Рис. 10.

При гистологическом исследовании легких больных ОЛ, умерших при присоединении пневмонии без тяжелой нейтропении, в большом количестве определялось застойно-воспалительное содержимое – сегментоядерные, палочкоядерные нейтрофилы (рис. 11), альвеолярные макрофаги и слущенный эпителий, в просветах альвеол и мелких бронхов – фибрин. Диагностировали мелкие очаги расплавления ткани легкого, формирование абсцессов.

Проведены анализ частоты регистрации ряда факторов, предшествовавших диагностике пневмонии при ОЛ, и оценка их связи с развитием пневмонии. Оценивали следующие факторы: длительность нейтропении $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ более 7 дней, возраст пациента, статус ECOG, рецидивы ОЛ, наличие коморбидности, тяжелые анемия и тромбоцитопения (тяжелые анемический и геморрагический синдромы), поражение кишечника. Были изучены 268 историй болезни пациентов с ОЛ, из них 92 истории болезни 80 больных при осложнении пневмонией.

Статистический анализ показал связь риска присоединения пневмонии с такими факторами как: длительность нейтропении $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ более 7 дней, поражение кишечника, коморбидность 3-4 по шкале CIRS по заболеваниям сердечно-сосудистой и дыхательной систем, тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$ и тяжелый геморрагический синдром. Незначимыми оказались такие факторы, как наличие рецидива заболевания, анемический синдром, коморбидность по другим заболеваниям. Табл. 16.

Риск летального исхода пневмонии при гемобластозах традиционно связывают с такими тяжелыми осложнениями, как сепсис, бактериемия, септический шок, ОДН, длительное нахождение пациента на ИВЛ [28, 30, 39]. Полностью соглашаясь с данными постулатами, провели оценку связи летального исхода при ОЛ с дополнительным рядом факторов, предшествующих развитию вышеперечисленных осложнений: длительность нейтропении $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ более 7 дней, возраст пациента, статус ECOG, рецидивы ОЛ, поражение кишечника, тяжесть состояния более 16 б. по шкале APACHE II, наличие тяжелой коморбидности, вариант течения пневмонии, показатели клинического анализа крови, возбудитель пневмонии, ее локализация.

Факторы риска развития пневмонии при ОЛ

| Признак | ОШ | ДИ | χ^2 | P |
|---|------------|-----------------|------------|------------------|
| 1 статус ECOG 3-4 | 0,25 | 0,13-0,45 | 20 | <0,001 |
| 2 Рецидив ОЛ | 0,6 | 0,4-1,2 | 2 | =0,158 |
| 3 Нейтропения <0,5×10⁹/л более 7 дней | 7,4 | 3,9-14,1 | 41 | <0,001 |
| 4 Поражение кишечника | 4,2 | 2,4-7,2 | 28 | <0,001 |
| 5 Снижение Hb <70 г/л | 1,5 | 0,6-3,6 | 0,5 | =0,5 |
| 6 Снижение тромбоцитов менее 50×10⁹ + тяжелый геморрагический синдром | 2,3 | 1,3-3,8 | 9,1 | =0,003 |
| 7 Коморбидность 3-4 степени по шкале CIRS по заболеваниям систем: | | | | |
| сердечно - сосудистой | 4,1 | 1,3-12,5 | 5,9 | =0,015 |
| дыхательной | 2,7 | 1,6-4,6 | 9,2 | =0,003 |
| эндокринной | 1,1 | 0,4-3,2 | 0,01 | =0,9 |

Примечание: В табл. 16 и 17. 1. ОШ – оценка шансов, ДИ – доверительный интервал, р- достоверность; 2. жирным выделены факторы риска

Статистический анализ продемонстрировал, что риск развития летального исхода у больных ОЛ, кроме перечисленных выше тяжелых осложнений, обусловлен следующими факторами: статус 3-4 по шкале ECOG, наличие рецидива ОЛ, выявление в качестве причинного возбудителя *Pseudomonas aeruginosa*, 3-4 степень коморбидности по шкале CIRS по заболеваниям бронхолегочной системы, двусторонняя локализация пневмонии, тяжесть состояния больного более 16 б. по шкале APACHE II, выявление в качестве причинного возбудителя *Klebsiella pneumoniae*, длительность нейтропении <0,5×10⁹/л более 10 дней, скрытый вариант течения НП, возраст старше 60 лет, тромбоцитопения и геморрагический синдром (табл. 17). Незначимыми оказались такие факторы, как тяжесть анемического синдрома, малосимптомный и типичный варианты пневмонии, поражение кишечника, другие возбудители пневмоний за исключением *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* (табл 17).

Среди предикторов неблагоприятного прогноза можно выделить 3 группы факторов – специфичных для ОЛ (включая его программную терапию), специфичных для пневмонии и характерных для самого пациента. Специфичные для ОЛ (и его лечения) это: статус 3-4 по шкале ECOG, рецидив, длительность тяжелой нейтропении более 10 дней, скрытый вариант течения пневмонии, тя-

желый геморрагический синдром. Скрытый вариант течения пневмонии мы отнесли в эту группу, поскольку именно сам гемобластоз и/или его осложнения, преобладали над симптомами пневмонии и являлись причиной тяжелого состояния пациента, развития пневмонии и особенностей ее течения. Факторы неблагоприятного прогноза, специфичные для воспалительного процесса в легких это: *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* как причинные возбудители, объем поражения легких, тяжесть состояния по шкале APACHE. Факторы неблагоприятного прогноза характерные для пациента – его возраст и коморбидность.

Таблица 17

Риск летального исхода у пациентов с ОЛ при присоединении пневмонии

| Признак | ОШ | ДИ | χ^2 | P |
|--|-------------|-----------------|------------|------------------|
| 1 статус 3-4 по шкале ECOG | 38 | 8-180 | 33 | <0,001 |
| 2 Рецидив | 15,4 | 5,3-44 | 28 | <0,001 |
| 3 Возраст старше 60 лет | 4,2 | 1,3-14,3 | 4,5 | =0,03 |
| 4 длительность нейтропении <0,5×10⁹/л более 10 дней | 4,8 | 1,9-12 | 10 | =0,002 |
| 5 Коморбидность 3-4 степени по шкале CIRS по заболеваниям систем: | | | | |
| сердечно-сосудистой | 1,2 | 0,3-4 | 0,008 | =0,9 |
| дыхательной | 10 | 1,2-83 | 4,2 | =0,039 |
| эндокринной | 1,2 | 0,25-5,8 | 0,019 | =0,8 |
| 6 Двусторонняя локализация | 9,3 | 3-26 | 18 | <0,001 |
| 7 Вариант течения пневмонии | | | | |
| типичный | 0,05 | 0,05-0,3 | 11,4 | <0,001 |
| скрытый | 4,5 | 1,7-11,6 | 9,2 | =0,003 |
| малосимптомный | 0,5 | 0,2-0,16 | 1,9 | =0,16 |
| 8 Поражение кишечника | 0,6 | 0,2-2,7 | 0,3 | =0,5 |
| 9 тяжесть состояния >16 б. по шкале APACHE II | 8,9 | 4-24 | 7 | =0,08 |
| 10 Гемоглобин <70 г/л | 2,1 | 0,7-5,7 | 1,4 | =0,2 |
| 11 Снижение тромбоцитов менее 50×10⁹ + тяжелый геморрагический синдром | 2,7 | 1,1-6,4 | 4,2 | =0,04 |
| 12 Возбудитель | | | | |
| <i>P. aeruginosa</i> | 11 | 1,3-92 | 5,4 | =0,02 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 4,8 | 1,2-19 | 4,5 | = 0,03 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 0,6 | 0,2-2,8 | 0,2 | =0,6 |
| <i>Escherichia coli</i> | 0,5 | 0,16-1,7 | 0,6 | =0,5 |
| <i>Enterobacter spp</i> | 0,7 | 0,16-3,2 | 0,001 | =0,9 |
| <i>Acinetobacter</i> | 0,5 | 0,16 – 1,8 | 0,001 | =0,9 |
| <i>S. aureus</i> | 0,3 | 0,17-2,9 | 0,001 | =0,9 |
| <i>S. viridans</i> | 0,3 | 0,16-2,5 | 0,001 | =0,9 |

Для факторов летального исхода, связанных с гемобластозом, рассчитали показатели абсолютного и относительного риска с 96% доверительным интервалом (таблица 18).

Таблица 18.

Расчет рисков летального исхода пневмонии при наличии предикторов, связанных с ОЛ

| Фактор риска (ФР) | Количество ИЭ (n=92) | | | | Абсолютный риск в 1 гр | Абсолютный риск во 2 гр | Разность рисков | Относительный риск | ДИ | Стандартная ошибка |
|---|----------------------------|--------|--------------------------|--------|------------------------|-------------------------|-----------------|--------------------|------------|--------------------|
| | Летальный исход (1 группа) | | Выздоровление (2 группа) | | | | | | | |
| | ФР есть | ФР нет | ФР есть | ФР нет | | | | | | |
| <i>статус 3-4 по шкале ECOG</i> | 40 | 2 | 17 | 33 | 0,702 | 0,057 | 0,645 | 12,3 | 3-47 | 0,692 |
| <i>Рецидив</i> | 36 | 6 | 14 | 36 | 0,720 | 0,143 | 0,577 | 5,0 | 2,3-10 | 0,388 |
| <i>длительность нейтропении <math>0,5 \times 10^9 / л</math> более 10 дней</i> | 23 | 19 | 10 | 40 | 0,697 | 0,322 | 0,375 | 2,164 | 1,4-3,3 | 0,221 |
| <i>скрытый вариант течения пневмонии</i> | 21 | 21 | 9 | 41 | 0,7 | 0,339 | 0,361 | 2,0 | 1,3-3,1 | 0,214 |
| <i>Тромбоцитопения <math>< 50 \times 10^9</math> + тяжелый геморрагический синдром</i> | 30 | 12 | 24 | 26 | 0,556 | 0,316 | 0,240 | 1,759 | 1,04-2,975 | 0,268 |

Таким образом, ведущее значение имеет тяжесть состояния самого пациента ОЛ-статус по шкале ECOG, рецидив заболевания. У курабельных больных исход пневмонии в большинстве случаев был благоприятным.



Рис. 8. Долевая пневмония у пациента с ОЛ.

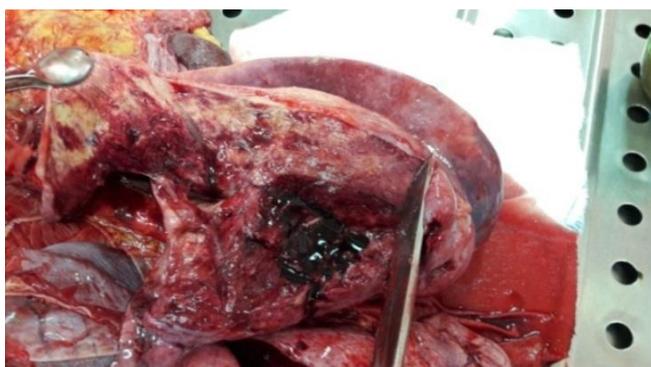


Рис. 9. Кровоизлияния в легком у пациента с ОЛ

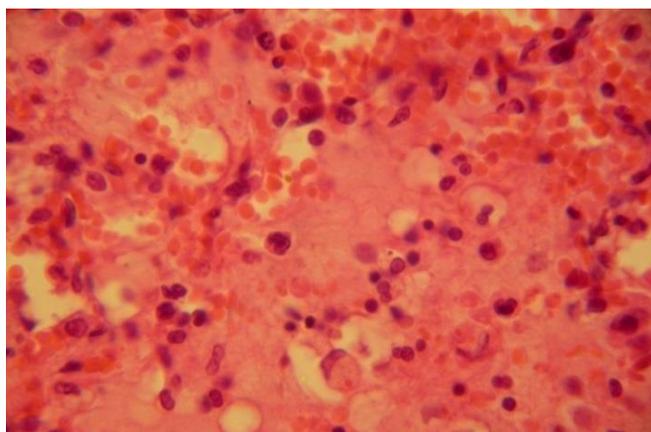


Рис.10. Пневмония на фоне нейтропении $<0,5 \times 10^9/\text{л}$. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. $\times 240$. Пояснения в тексте

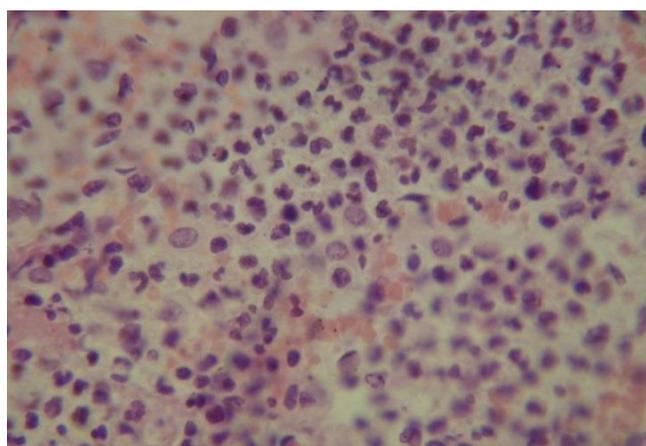


Рис.11. Пневмония у пациента с количеством лейкоцитов в крови – $5,9 \times 10^9/\text{л}$. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. $\times 240$. Пояснения в тексте

На основании вышеизложенного можно сделать заключение:

1. Пневмонии – одно из наиболее распространенных инфекционных осложнений ОЛ при проведении программной терапии (31% при ОМЛ и 27% при ОЛЛ). Наибольшее количество пневмоний присоединялись на этапе индукционной терапии, реже на этапе консолидации. При проведении поддерживающего лечения, пневмонии у пациентов с ОЛ встречались очень редко.

2. Факторами риска присоединения пневмонии являются: длительность нейтропении $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ более 7 дней (ОШ=7,4), поражение кишечника (ОШ=4,2), коморбидность 3-4 по шкале CIRS по заболеваниям сердечно-сосудистой (ОШ=4,1) и дыхательной (ОШ=2,7) систем, тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$ и тяжелый геморрагический синдром (ОШ=2,3).

3. При проведении курсов индукции и консолидации ремиссии (в условиях стационара) развиваются нозокомиальные пневмонии (92,4%), в подавляющем большинстве случаев – поздние на фоне тяжелой нейтропении (87%). Внебольничные пневмонии при ОЛ регистрируются редко (7,6%).

4. Грамотрицательная микрофлора, как возбудитель пневмоний при ОЛ, преобладает (62,5% при ОМЛ и 59% при ОЛЛ) над грамположительной (37,5 и 41% соответственно). Грамположительная флора чаще являлась возбудителем ВП и РНП, грамотрицательная – ПНП.

5. Возбудители в качестве моноинфекции выделены в 32% при ОМЛ и 34% при ОЛЛ; в ассоциации – в 33% при ОМЛ и в 32% при ОЛЛ. При значительном количестве ИЭ возбудителя выделить не удалось (35% при ОМЛ и 34% при ОЛЛ).

6. В большинстве случаев на фоне тяжелой нейтропении, после проведения курсов химиотерапии, пневмонии имеют малосимптомный (54%) и скрытый (33%) вариант течения.

7. Особенности течения ПНП при ОЛ в первую очередь обусловлены тяжелой нейтропенией (агранулоцитозом) после проведенной химиотерапии. Вследствие дефицита нейтрофилов в легких не образуется плотный воспалительный фокус, который должен сформировать классическую физикальную картину пневмонии. Поэтому аускультативные и рентгенологические проявления воспалительного инфильтрата у этих больных отсутствуют или выражены слабо. При этом, основными проявлениями НП являются тяжелые интоксикация и ДН, заболевание часто дебютирует сепсисом, бактериально-токсическим шоком и ОПН. Когда количество нейтрофилов в крови увеличивается, в легких начинают проявляться признаки воспалительной клеточной реакции, и появляются характерная физикальная и рентгенологическая картина пневмонии. При нейтропении IV ст. пневмония всегда имеет тяжелое и затяжное течение.

Для скрытого варианта течения пневмонии при ОЛ характерно преобладание симптомов и синдромов гемобластоза и/или агранулоцитоза (выраженный геморрагический и анемический синдромы, нейрорлейкемия, лейкомицетоз, инфильтрация внутренних органов, тяжелые мукозит и язвенно-некротическая энтеропатия и др.) над проявлениями пневмонии, что часто в дебюте нивелирует ее симптомы. Такие признаки как тахикардия, одышка, тахипноэ, увеличение СОЭ в анализах крови могут быть как проявлениями гемобластоза, так и пнев-

монии. В диагностике пневмонии помогает КТ. Особенностью скрытого варианта НП при ОЛ, явилось большое количество пациентов (66,7%) у которых специфическая лихорадка, как проявление гемобластоза, была зарегистрирована до пневмонии, что затрудняло диагностику последней в ее дебюте. У негематологических больных со скрытым вариантом НП специфическая лихорадка регистрировалась редко, только при наличии другой онкопатологии.

8. Малосимптомный вариант пневмонии при ОЛ характеризуется отсутствием или слабо выраженными признаками инфекционного очага при объективном исследовании (перкуссии, аускультации) и традиционной рентгенографии; в то же время ведущими клиническими проявлениями являются тяжелая интоксикация и ДН. Воспалительный процесс в легких часто дебютирует клинической картиной инфекционно-токсического шока. Особенностью малосимптомного варианта течения пневмонии при ОЛ на фоне агранулоцитоза, в отличие от пациентов с малосимптомным вариантом течения НП при негематологических заболеваниях, является длительная изнуряющая лихорадка 38-40°C, резистентная до повышения лейкоцитов более $1 \times 10^9/\text{л}$ (76% больных). При другой соматической патологии малосимптомный вариант НП характеризовался субфебрильной температурой тела или отсутствием температурной реакции.

9. Основной диагностический метод при развитии пневмонии у онкогематологических больных на фоне тяжелой нейтропении – КТ. Стандартная рентгенография в данной ситуации малоинформативна.

10. Прогноз пневмонии при ОЛ при современных возможностях терапии благоприятный, за исключением случаев резистентности ко всем протоколам программной терапии и рефрактерного рецидива.

11. Риск развития летального исхода при ОЛ обусловлен следующими факторами: статус 3-4 по шкале ECOG (ОШ – 38), наличие рецидивов ОЛ (ОШ=15,4), *Pseudomonas aeruginosa* как причинный возбудитель пневмонии (ОШ – 11), 3-4 степень коморбидности по шкале CIRS по заболеваниям бронхолегочной системы (ОШ=10), двусторонняя локализация пневмонии (ОШ=9,3), тяжесть состояния более 16 б. по шкале APACHE II (ОШ=8,9),

Klebsiella pneumoniae как причинный возбудитель (ОШ – 4,8), длительность нейтропении $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ более 10 дней (ОШ=4,8), скрытый вариант течения НП (ОШ=4,5), возраст старше 60 лет (ОШ=4,2), тромбоцитопения и геморрагический синдром (ОШ – 2,8).

12. Факторами риска неблагоприятного исхода пневмонии, связанными с ОЛ являются: статус 3-4 по шкале ECOG (ОР=12,3), рецидив (ОР=5), длительность тяжелой нейтропении более 10 дней (ОР=2,16), скрытый вариант течения пневмонии (ОР=2), тяжелый геморрагический синдром (ОР=1,759).

3.3. Клинические особенности и критерии прогноза бактериальных пневмоний у больных ХЛЛ

Среди 180 больных ХЛЛ, которые были включены в данное исследование, пневмонии зарегистрированы у 75 человек (39%) в 85 случаях. Средний возраст пациентов, у которых за время исследования была диагностирована пневмония, составил $58 \pm 6,5$ лет; по возрастным группам: 30-40 лет – 2, 41-50 – 10, 51-60 – 32, 61-75 – 31. 40 мужчин и 35 женщин.

Заболеваемость пневмониями зависела от стадии опухолевой прогрессии. Наибольшая заболеваемость была отмечена у пациентов в стадии С (по классификации Vinet, 1981) (45 чел – 67% от больных ХЛЛ в этой стадии, 60% от всех больных с пневмониями), реже – у больных в стадиях В (25 чел – 33% от больных ХЛЛ в этой стадии, 33% от больных с пневмониями). У пациентов с ХЛЛ в стадии А (J. Vinet et al., 1981) только в 5 случаях (12% от больных ХЛЛ в этой стадии, 7% от всех пневмоний) диагностированы внебольничные пневмонии.

Рис. 12.

Статус пациентов с ХЛЛ на этапе присоединения пневмонии по шкале ECOG был следующий: 0 – n=10, 1 – n=11, 2 – n=14, 3 – n=16, 4 – n=24.

Двусторонняя локализация воспалительного процесса отмечена у 25 пациентов в 30 случаях, односторонняя – у 50 больных в 55 случаях. Пневмонии часто начинались как очаговые, но отмечалось быстрое расширение объема поражения, появление новых воспалительных очагов, и пневмонии становились

очагово-сливными и полисегментарными. В 10 случаях (13%) диагностировали долеую пневмонию. Таблица 19.

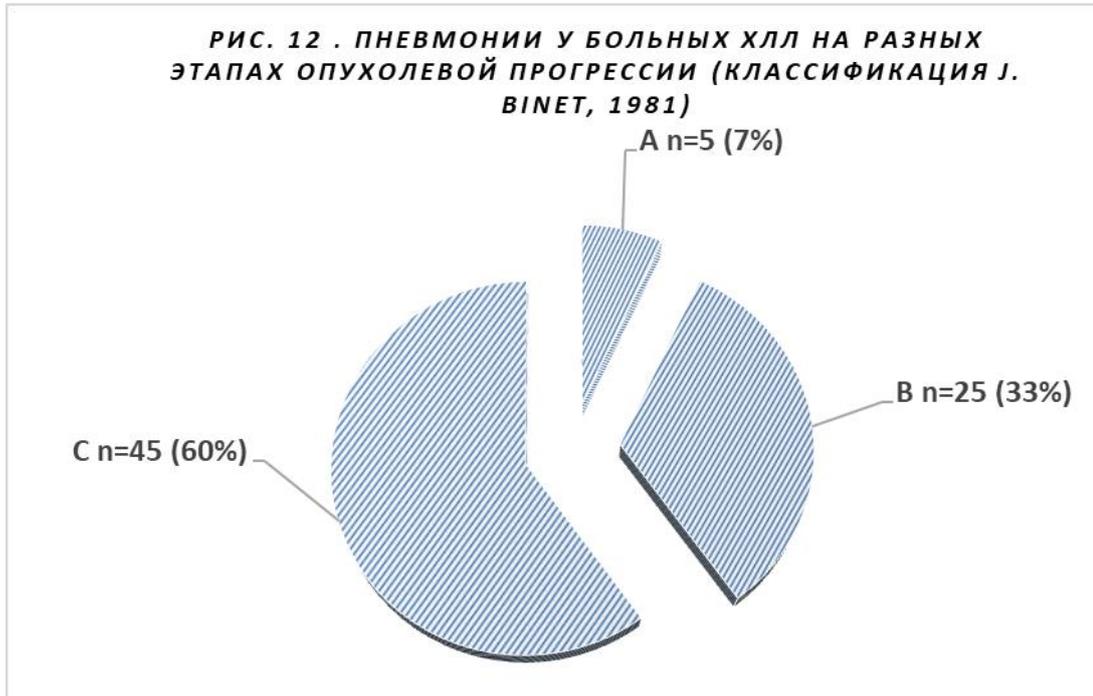


Таблица 19

Локализация пневмоний у пациентов с ХЛЛ

| Локализация | Количество больных | Процент от общего числа |
|----------------------|--------------------|-------------------------|
| Левое легкое | 25 | 29,5 |
| Верхн. доля | 1 | 1,5 |
| Ниж. доля | 24 | 28 |
| Правое легкое | 30 | 35,5 |
| Верхн. доля справа | 1 | 1,5 |
| Средн. доля справа | 5 | 6 |
| Ниж. доля справа | 24 | 28 |
| Двусторонняя | 30 | 35 |

Таблица 20

Сопутствующая патология у больных ХЛЛ, осложнившимся пневмонией

| Сопутствующая нозология | Количество больных | Баллы по шкале CIRS | | | |
|-----------------------------------|--------------------|---------------------|----|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Болезни сердца | 35 | 10 | 15 | 7 | 3 |
| Сахарный диабет | 15 | 5 | 5 | 3 | 2 |
| ХОБЛ | 30 | 10 | 11 | 7 | 2 |
| Патология ЛОР-органов | 35 | 25 | 10 | - | - |
| Болезни желудка и кишечника | 10 | 5 | 5 | - | - |
| Болезни мочевыделительной системы | 15 | 6 | 7 | 2 | - |
| Заболевания нервной системы | 50 | 25 | 23 | 2 | - |
| Артериальная гипертензия | 50 | 10 | 32 | 8 | - |
| Туберкулез легких | 4 | 3 | 1 | - | - |
| Сопутствующая онкопатология | 10 | 5 | 1 | 3 | 1 |

Коморбидная патология у пациентов с ХЛЛ, перенесших пневмонию, представлена в таблице 20. Медиана количества заболеваний у одного пациента – 3, среднее значение общего счета CIRS – 7,5+3,3 балла.

Среди 85 ИЭ пневмоний у больных ХЛЛ – 45 (53%) расценены как внебольничные (ВП), 40 (47%) – госпитальные Рис. 13.



Нозокомиальные пневмонии при ХЛЛ диагностированы в 40 случаях: РНП – 10 (25%), ПНП – 30 (75%). Современная программная химиотерапия ХЛЛ в первой линии представляет собой проведение от 4 до 8 курсов терапии по протоколам RFC (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид), FC (флударабин, циклофосфамид) или RB (ритуксимаб, бендамустин) до достижения полной (ПР) или частичной ремиссии (ЧР) у пациентов с нормальной цитогенетикой; лечение с использованием ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб, акалабрутиниб) или венетоклакса при наличии del17p, мутации TP53, del11q, немутированного статуса IGHV до достижения ПР и далее до рецидива непрерывно, длительно. В рецидивах ингибиторы тирозинкиназы Брутона или венетоклакс применяются в монотерапии, если в первой линии использовали комбинации ритуксимаба, флударабина и циклофосфамида, и в различных комбинациях, если эти препараты уже использовались при первой линии в монотерапии. При резистентности ко всем программам терапии ХЛЛ и трансформации в синдром Рихтера (злокачественную лимфому), лечение проводится по протоколам соответствующего варианта лимфом. Под полной ремиссией понимали

нормализацию размеров лимфатических узлов, печени и селезенки, клинического анализа крови, менее 30 % лимфоцитов в костном мозге, отсутствие его нодулярного поражения; под частичной ремиссией понимали уменьшение на 50% и более размеров лимфатических узлов, селезенки, лимфоцитоза в крови и инфильтрации костного мозга. [80, 81, 104, 105].

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона и венетоклакс (n=13) пациенты получали амбулаторно, и в данной группе НП не зарегистрировано. Протоколы RFC (RFC-Lite) (n=73), FC (при наличии гепатитов В и С и непереносимости ритуксимаба – n=22) и RB (n=12) пациенты получали в условиях стационара, от 4 до 8 циклов на полный курс с интервалом в 28 дней (в ряде случаев, в связи с гематологической токсичностью и/или присоединением инфекционных осложнений, интервалы между циклами удлинялись). 9 пациентов ХЛЛ с синдромом Рихтера, получали лечение по программам злокачественных лимфом. Паллиативную терапию в гематологическом отделении АОКБ получали 12 пациентов в терминальной стадии ХЛЛ, которым по различным причинам программная терапия была противопоказана.

У пациентов, проходивших лечение по протоколу RFC, диагностировали НП наиболее часто, но по этому протоколу пролечено и значительно большее количество пациентов. Поэтому подсчет провели в процентах, от общего количества больных пролеченных по конкретной программе: RFC – 16 случаев (22%), FC – 5 случаев (22%), RB – 2 (6,7%), больные ХЛЛ с синдромом Рихтера, получавшие лечение по протоколам злокачественных лимфом – 6 случаев (67%), больные в терминальной стадии ХЛЛ получавших только паллиативную терапию (9 случаев – 75%).

Проведен анализ клинических проявлений пневмонии в ее дебюте. В каждом случае определяли вариант течения НП: типичный, малосимптомный, скрытый (табл. 21).

Для РНП и части ПНП был характерен *типичный вариант* воспалительного процесса в легких (n=17 – 42,5 % от всех НП); все пациенты отмечали кашель с гнойной или слизисто-гнойной мокротой, жестким или ослабленным

дыханием, наличие влажных хрипов, повышение температуры тела более 38 °С, ЧДД более 20 в мин. и др. классические симптомы пневмонии.

Таблица 21

**Характеристика клинических проявлений НП при ХЛЛ
в зависимости от варианта течения**

| Признак | Типичный вариант n = 17 | Скрытый вариант n = 10 | Малосимптомный n = 13 |
|--|--|------------------------------------|------------------------------------|
| | абс. кол-во; (% от гр.) | абс. кол-во; (% от гр.) | абс. кол-во; (% от гр.) |
| Наличие кашля: - да - нет | 17 (100%) - | 5 (50%) 5 (50%) | 7 (53%) 6 (47%) |
| Выделение мокроты: - нет - слизистая - слизисто-гнойная - гнойная - кровянистая | - 3 (18%) 6 (35%) 6 (35%) 2 (12) | 8 (80%) - - - 2 (20%) | 6 (46%) 7 (53%) - - - |
| Изменения дыхания: - жесткое - ослабленное - везикулярное - жесткое/ослаб-е | 6 (35%) 6 (35%) - 5 (30%) | 3 (33%) 7 (67%) - - | - 8 (62%) 5 (38%) - |
| Наличие и характеристика хрипов: - сухие - влажные - сухие/влажные - нет | - 8 (47%) 9 (53%) - | 2 (20%) 3 (40%) - 4 (40%) | 2 (16%) 4 (31%) - 7 (53%) |
| Повышение температуры: - нет - менее 38 ⁰ - более 38 ⁰ | - 7 (41%) 10 (59%) | - - 10 (100%) | 5 (38%) 8 (62%) - |
| ЧД: - 20 в мин. - более 20 в мин. | 7 (41%) 10 (59%) | - 10 (100%) | - 13 (100%) |
| Гипотония - да - нет | 4 (24%) 13 (76%) | 5 (50%) 5 (50%) | 4 (30%) 9 (70%) |
| Боль в грудной клетке при дыхании - да - нет | 17 (100%) - | - 10 (100%) | 6 (47%) 7 (53%) |

Малосимптомный вариант течения НП зарегистрирован в 13 случаях – 32,5%, (все – ПНП). Он характеризовался отсутствием кашля или непродуктивным кашлем, ослабленным/везикулярным дыханием, субфебрильной температурой тела или отсутствием температурной реакции в дебюте пневмонии, выраженными явлениями ДН и интоксикации, отсутствием или сомнительными данными при объективном обследовании и стандартной рентгенографии. В 8 случаях малосимптомный вариант НП дебютировал инфекционно-токсическим

шоком (61%). Диагноз всем пациентам был установлен после проведения КТ. Развитие малосимптомного варианта НП мы связываем с использованием цитостатической и гормональной (при АИГА, и лечении синдрома Рихтера) терапии, влияющей на реактивность организма.

Скрытый вариант НП при ХЛЛ встречался в 10 случаях (25% от всех НП), во всех случаях ПНП. Этот вариант течения воспалительного процесса был характерен для пациентов в терминальной стадии ХЛЛ, в т.ч. с трансформацией в синдром Рихтера (трансформация в злокачественную лимфому). Он характеризовался наличием жесткого или ослабленного дыхания при аускультации, в половине случаев отсутствием хрипов, лихорадкой и интоксикацией, признаками дыхательной недостаточности (ДН). При этом признаки интоксикации, т.н. В-симптомы (лихорадка, кахексия, анорексия) были отмечены у этих пациентов задолго до присоединения воспалительного очага в легких. Клиника терминальной стадии основного заболевания преобладала и нивелировала проявления НП – генерализованная лимфаденопатия (n=10), гепатоспленомегалия (n=10), компрессионный синдром (n=10), лихорадка (n=10), кахексия (n=10), анорексия (n=10), специфический лимфопролиферативный плеврит (n=5), геморрагический синдром (n=5), печеночная (n=4) и почечная (n=3) недостаточность. Скрытый вариант пневмонии был зарегистрирован у больных ХЛЛ с обострением сердечно-сосудистой патологии (n=3, при коморбидности 3-4 ст.), влажные хрипы в нижних отделах легких, в ряде случаев непродуктивный кашель, у них были проявлениями недостаточности кровообращения по малому кругу и регистрировались ранее присоединения воспалительного инфильтрата. Скрытый вариант течения НП был зарегистрирован у 2 пациентов при обострении ХОБЛ – наличие бронхообструктивного синдрома, на фоне которого сложно было отметить изменение аускультативной картины в легких. Все эти осложнения ХЛЛ и обострившейся на его фоне коморбидной патологии развились ранее пневмонии и нивелировали ее симптомы первые 1-3 суток.

Таким образом, как и при ОЛ, при ХЛЛ отличительной особенностью скрытого варианта НП явилась специфическая лихорадка, диагностированная у таких пациентов до присоединения пневмонии.

Стандартное рентгенологическое исследование помогло в диагностике пневмонии во всех случаях ее типичного течения (100%), в 8 случаях у больных со скрытым вариантом (80%) и в 8 случаях при малосимптомном варианте (61%). При КТ воспалительный очаг был верифицирован у всех пациентов.

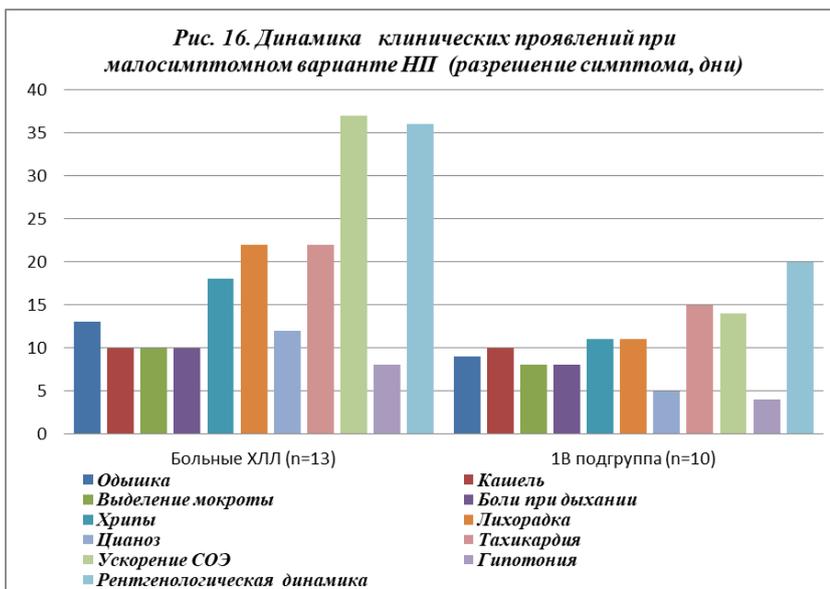
Таблица 22

Возбудители НП у больных ХЛЛ

| Возбудитель | | Моноинфекции | Ассоциации |
|-------------|--------------------------|--------------|------------|
| 1. | <i>S. pneumoniae</i> | 10 | 4 |
| 2. | <i>S. aureus</i> | - | 2 |
| 4. | <i>K. pneumoniae</i> | - | 4 |
| 5. | <i>Acinetobacter</i> | - | 3 |
| 6. | <i>Escherichia coli</i> | 3 | 6 |
| 7. | <i>Enterobacter spp</i> | - | 4 |
| 8. | <i>H. influenzae</i> | - | 1 |
| 9. | <i>P. aeruginosa</i> | - | 2 |
| 10. | <i>S. viridans</i> | - | 2 |
| 11. | Этиология не установлена | 13 | |

Возбудителями НП при ХЛЛ были *Streptococcus pneumoniae* – 14 случаев (в 10 случаях при РНП), *Escherichia coli* (n=9), *Klebsiella pneumoniae* (n=4), *Enterobacter spp* (n=4), *Acinetobacter* (n=3), *Staphylococcus aureus* (n=2), *Streptococcus viridans* (n=2), *Pseudomonas aeruginosa* (n=2), *Haemophilus influenzae* (n=1). В 13 случаях (32,5%) возбудители диагностированы в моноинфекции, в 14 (35%) – ассоциации микроорганизмов, установить возбудителя не удалось в 13 случаях (32,5%). Таблица 22. Таким образом, при ХЛЛ грамотрицательная флора (23 возбудителя – 56%) незначительно преобладала над грамположительной (18 возбудителей – 44%).

Тяжелое течение НП отмечено в 30 случаях (75%), средней степени тяжести – в 10 (25%).



Лечение НП при ХЛЛ проводили в соответствии с рекомендациями по лечению пневмоний у больных с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями и нейтропениями [50, 53, 80, 81, 104]. Динамика основных симптомов НП у больных ХЛЛ, представлена на рисунках 14, 15 и 16. Для ХЛЛ в анализах крови характерны лейкоцитоз, абсолютный лимфоцитоз и нейтропения, поэтому показатели лейкоцитов и нейтрофилов при диагностике пневмонии и при анализе динамики ее проявлений не учитывались. Наиболее тяжело протекала пневмония у пациентов со скрытым и малосимптомным вариантами НП, где отмечена затяжная динамика большинства основных симптомов пневмонии (рис. 14, 15, 16).

При этом учитывали, что на поздних этапах опухолевой прогрессии ХЛЛ, особенно у больных с синдромом Рихтера, у которых отмечались скрытый и малосимптомный варианты пневмонии, такие клинические проявления как повыше-

ние температуры, тахикардия, гипотония, ускорение СОЭ, одышка могут быть проявлением терминальной стадии гемобластоза. Чтоб снизить влияние анемии на выраженность одышки, уровень гемоглобина при пневмонии старались повысить более 90-100 г/л. Динамика других симптомов сопоставлялась с рентгенологической динамикой инфильтрата в легких. Если по мере разрешения воспалительного процесса в легких уменьшалась СОЭ, возвращались к нормальным показателям частота сердечных сокращений, частота дыхания, артериальное давление, расценивали гипертермию, тахикардию, гипотонию, ускорение СОЭ как проявление пневмонии. При сохранении этих симптомов при разрешении пневмонии расценивали их как проявления основного заболевания.

Летальный исход при НП был констатирован у 15 человек в терминальной стадии ХЛЛ. У всех курабельных больных прогноз был благоприятным.

Внебольничные пневмонии (n=45) у пациентов с ХЛЛ развивались в интервалах между циклами при проведении протоколов RFC и FC (n=10), при проведении поддерживающей терапии ритуксимабом в течение последующих 2 лет после окончания курсового лечения и достижения ПР (n=10), в терминальной стадии гемобластоза при терапии синдрома Рихтера по программам злокачественных лимфом в перерывах между курсами (n=3), или при проведении паллиативной терапии по месту жительства (n=3). ВП зарегистрирована только у одного пациента, получавшего амбулаторно современные препараты (ибрутиниб), но в 2012-2019 гг. пациентов, получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы Брутона или венетоклаксом, было немного. Только у 5 больных в стадии А (не нуждающихся в цитостатической терапии) и 5 в длительной ПР без поддерживающей терапии были зарегистрированы ВП. Возникновение пневмонии они связывали с переохлаждением. В 8 случаях ХЛЛ манифестировал с ВП, пациенты поступали с пневмонией в стационар, где у них был диагностирован гемобластоз.

Наиболее распространенным возбудителем ВП при ХЛЛ был *Streptococcus pneumoniae* (21 случай). Реже диагностировали *E. coli* (n=3), *H. influenzae* (n=3), *Staphylococcus aureus* (n=2), *K. pneumoniae* (n=2), *S. viridans*

(n=1). В 14 случаях (31%) имела место моноинфекция, в 9 (20%) ассоциации микроорганизмов. В 22 случаях (49%) возбудитель не был выявлен, эти результаты во многом обусловлены тем, что лечение ВП часто проводилось по месту жительства в ЦРБ, где недоступны многие диагностические методы. Таким образом, при ВП грамположительная флора (75%) значительно преобладала над грамотрицательной (25%). Таблица 23.

Таблица 23.

Возбудители ВП у больных ХЛЛ

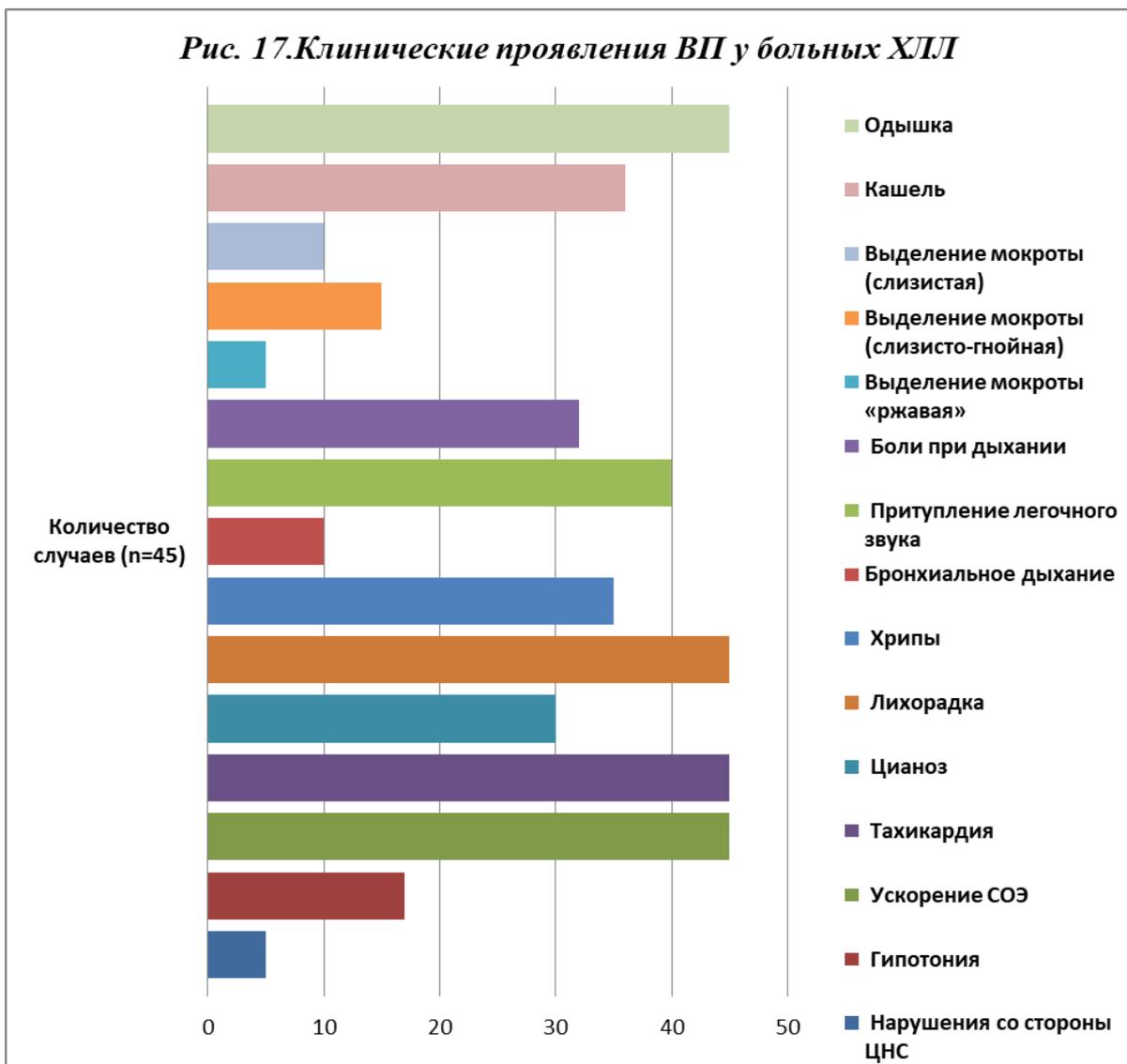
| Возбудитель | | Моноинфекции | Ассоциации |
|-------------|-------------------------------|--------------|------------|
| 1. | <i>S. pneumoniae</i> | 14 | 7 |
| 2. | <i>S. aureus</i> | - | 2 |
| 3. | <i>K. pneumoniae</i> | - | 2 |
| 4. | <i>Escherichia coli</i> | - | 3 |
| 5. | <i>H. influenzae</i> | - | 3 |
| 6. | <i>Streptococcus viridans</i> | - | 1 |
| 7. | Не установлен | 22 | |

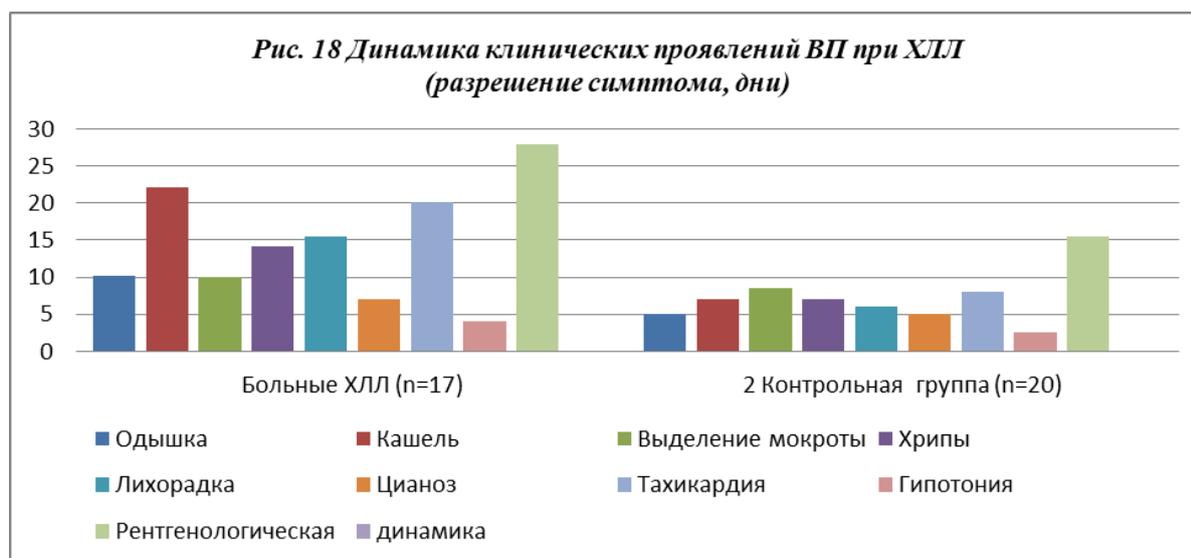
У 6 пациентов в 6 случаях в терминальной стадии ХЛЛ, получавших паллиативную терапию в амбулаторных условиях был зарегистрирован скрытый вариант пневмонии. В четырех случаях в перерывах между циклами курсового лечения – малосимптомный вариант. В 35 случаях ВП зарегистрировали типичное, классическое течение пневмонии.

Наиболее распространенными клиническими проявлениями ВП при ХЛЛ были лихорадка – 45 случаев (100%), тахикардия – 45 (100%), ускорение СОЭ (не всегда информативный признак, т.к. СОЭ может повышаться на поздних этапах опухолевой прогрессии ХЛЛ) – 45 (100%), одышка – 45 (100%), кашель – 36 (80%), боль при дыхании в грудной клетке на стороне поражения – 32 (71%), притупление перкуторного звука – 40 (89%), влажные и/или сухие хрипы – 35 случаев (77%). Рисунок. 17. При ХЛЛ в анализах периферической крови имеют место лейкоцитоз, абсолютный лимфоцитоз, нейтропения, поэтому для этих больных не характерен нейтрофильный сдвиг в лейкоцитарной формуле. Недостатком нейтрофилов при ХЛЛ следует объяснить отсутствие или сомнительные аускультативные и рентгенологические данные у 10 пациентов

со скрытым и малосимптомным вариантами течения ВП. У этих 10 больных воспалительный очаг в лёгких был обнаружен только при выполнении КТ.

Лечение ВП при ХЛЛ проводили в соответствии с рекомендациями по лечению пневмоний у больных с ХЛПЗ и нейтропениями [50, 53, 80, 81, 104]. По сравнению с пациентами из 2-й контрольной группы (ВП без гемобластоза) в основной группе регистрировали более длительное по времени разрешение таких симптомов как одышка ($p<0,05$), кашель ($p<0,001$), повышение температуры ($p<0,001$), тахикардия ($p<0,05$), гипотония ($p<0,05$), ускорение СОЭ ($p<0,01$), аускультативная картина в легких ($p<0,05$), более длительная рентгенологическая динамика ($p<0,01$) (рис 18.).





Тяжелое течение ВП отмечено у 20 пациентов (44%), средней степени тяжести – 15 (33%), легкой – 10 (23%).

Летальный исход при ВП констатирован только у 6 пациентов в терминальной стадии гемобластоза, при осложнении пневмонией. У всех курабельных больных прогноз был благоприятным.

Осложнения. Легочные осложнения пневмонии, зарегистрированные при ХЛЛ: ОДН – 40 случаев, экссудативный плеврит – 12, деструкцию лёгких – 4 случая, абсцесс лёгкого – 2 случая, отёк лёгких – 18 случаев; нелегочные осложнения: токсический гепатит – 45 случаев, инфекционно-токсический шок – 8, сепсис – 5, ОПН – 3, перикардит – 2 случая.

Основные показатели клинического и биохимического анализов крови у больных ХЛЛ при осложнении пневмонией приведены в табл. 24. При этом учитывали, что изменения клинического анализа крови обусловлены ХЛЛ, а не пневмонией. Увеличение трансаминаз, билирубина, креатинина может быть как следствием пневмонии, так и проводимой цитостатической терапии.

Экссудативный плеврит у больных ХЛЛ является довольно частым осложнением. Этиология плеврита бывает разной: специфическая лейкоэмическая инфильтрация плевры; инфекционный, как осложнение пневмонии; туберкулезной этиологии; хилезный, вследствие разрыва или компрессии грудного лимфатического протока [85]. Наиболее часто приходится проводить дифференциальную диагностику между развившимся вследствие лимфоидной ин-

фильтрации плевры специфическим лимфопролиферативным плевритом (СЛП) и инфекционным плевритом, как осложнением пневмонии, тем более что в терминальной стадии ХЛЛ оба осложнения (пневмония и лимфоидная инфильтрация плевры) могут сочетаться.

Таблица 24

**Лабораторные показатели больных ХЛЛ
при присоединении пневмонии (n =85)**

| Признак | Варианты течения заболевания | | |
|-----------------------------------|------------------------------|----------------------|------------------------|
| | Типичный, n = 52 | Скрытый. n =16 | Малосимптомный, n = 17 |
| | абс. число; % от гр. | абс. число; % от гр. | абс. число; % от гр. |
| <i>лейкоциты:</i> | | | |
| - более $10 \times 10^9/\text{л}$ | 30 (60%) | 14 (88%) | - |
| - менее $10 \times 10^9/\text{л}$ | 22 (40%) | 2 (12%) | 17 (100%) |
| - менее $1 \times 10^9/\text{л}$ | - | - | - |
| <i>Тромбоциты:</i> | | | |
| - более $80 \times 10^9/\text{л}$ | 39 (75%) | - | 4 (34%) |
| - менее $80 \times 10^9/\text{л}$ | 13 (25%) | 8 (50%) | 13 (76%) |
| - менее $50 \times 10^9/\text{л}$ | - | 5 (31%) | - |
| - менее $20 \times 10^9/\text{л}$ | - | 3 (19%) | - |
| <i>Гемоглобин:</i> | | | |
| - более 80 г/л | 30 (60%) | - | 7 (41%) |
| - менее 80 г/л | 22 (40%) | 12 (75%) | 10 (59%) |
| - менее 50 г/л | - | 4 (25%) | - |
| <i>Креатинин мкм/л</i> | | | |
| - в менее 100 | 24 (46%) | - | 10(59 %) |
| -100 – 200: | 28 (54%) | 13 (81%) | 7 (41%) |
| - 200 мкм/л и более | - | 3 (19%) | - |
| <i>Билирубин:</i> | | | |
| - в норме. | 41 (78%) | 11 (70%) | 17 (87%) |
| - повышен | 11 (22%) | 5 (30%) | - |
| <i>Трансаминазы</i> | | | |
| - повышение | 24 (46%) | 10 (58%) | 10 (59%) |
| - в норме | 28 (54%) | 6 (42%) | 7 (41%) |

У 32 из 75 пациентов с ХЛЛ (38%) был выявлен экссудативный плеврит (ЭП). Наиболее часто ЭП был диагностирован у больных ХЛЛ в стадии С по Vinet, со значительным увеличением селезенки – 15 человек.

У 27 больных в плевральной полости был диагностирован экссудат в значительном количестве от 500 до 3000 миллилитров. У 5 пациентов объем выпота был менее 500 мл и диагноз плеврита был выставлен при КТ. ЭП локализовался справа у 15 больных ХЛЛ, слева – у 17. У 8 больных в терминальной стадии заболевания был диагностирован двухсторонний плеврит. В 17 случаях

плеврит развивался на фоне инфильтративного процесса в легких.

Для определения этиологии экссудата (опухолевый или инфекционный) проводилось цитологическое исследование плеврального выпота. У 20 пациентов (62,5% от всех плевритов и 11% от всех больных ХЛЛ) верифицирован специфический лимфопролиферативный плеврит (СЛП). У 12 пациентов была констатирована инфекционная этиология плеврального экссудата.

У больных СЛП при цитологическом исследовании экссудата были обнаружены лимфоциты в большом количестве. В 15 случаях зарегистрирован геморрагический характер выпота, что объясняется лимфоидной инфильтрацией плевры и геморрагическим синдромом при тромбоцитопении. У 5 больных данной группы в плевральной жидкости отмечалось низкое содержание глюкозы (ниже 60 мг/100 мл). У 5 больных отмечалось снижение рН плевральной жидкости ниже 7,20. Табл. 25. У этих больных диагностировано наиболее злокачественное течение плеврального процесса. У 12 больных с инфекционной этиологией плеврита при цитологическом исследовании экссудата кроме лимфоцитов было много нейтрофилов. «Геморрагический» экссудат в этой подгруппе не зарегистрирован. Показатели глюкозы и рН плевральной жидкости у всех больных с инфекционным плевритом были в пределах нормы. Табл. 25.

СЛП в 14 случаях присоединялся в терминальной стадии ХЛЛ. Реже (n=6) при первичной диагностике лейкоза. Клиническими проявлениями СЛП были: одышка – все 20 больных, снижение массы тела – 18 пациентов, лихорадка – 10 пациентов, анорексия – 16 пациентов. Только 7 больных СЛП констатировали тупую и ноющую боль в грудной клетке. Таблица 27. Появление специфического лимфопролиферативного плеврита у 10 пациентов было первым проявлением терминальной стадии ХЛЛ. Клиника СЛП у 14 пациентов в терминальной стадии ХЛЛ отличалась упорным, рецидивирующим течением. Объем экссудата у всех был значительным – от 500 до 3000 мл. Рис. 19.

В 5 случаях на фоне СЛП присоединялся воспалительный инфильтрат, пневмония имела «скрытое» течение.

Лечение СЛП проводилось по общепринятым методикам – курсы поли-

химиотерапии (RFC, RB, RFCM, R-CHOP), лучевой терапии, торакоцентез с удалением экссудата и последующим местным введением цитостатических препаратов (циклофосфамид), и т.д. Стойкого терапевтического эффекта достигнуть в большинстве случаев не удавалось. У большинства больных (14 человек) жидкость быстро накапливалась вновь. У всех 14 больных был констатирован летальный исход. При патологоанатомическом исследовании у них выявлена лимфоидная инфильтрация плевры.

Таблица 25.

Лабораторные показатели экссудата у больных ХЛЛ

| | Показатель | СЛП (n=20) | | Инфекционный плеврит (n=12) | |
|----|-----------------------|------------|-----|-----------------------------|-----|
| | | Абс. | % | Абс. | % |
| 1. | Лимфоциты | 20 | 100 | 12 | 100 |
| 2. | Нейтрофилы | - | - | 12 | 100 |
| 3. | Геморрагический выпот | 15 | 75 | - | - |
| 4. | Глюкоза | | | | |
| | а. выше 60 мг/100 мл | 15 | 75 | 12 | 100 |
| | б. ниже 60 мг/100 мл | 5 | 25 | - | - |
| 5. | pH | | | | |
| | а. выше 7,2 | 15 | 75 | 12 | 100 |
| | б. ниже 7,2 | 5 | 25 | - | - |



Рис. 19. Специфический лимфопролиферативный плеврит.

Лишь у 6 больных удалось купировать СЛП. Это были пациенты с левосторонним плевритом при значительном увеличении селезенки, у которых плеврит был купирован после проведения химиотерапии и достижения полной ремиссии (n=5), либо после спленэктомии (n=1).

Инфекционный плеврит (n=12) во всех случаях был осложнением воспалительного процесса в легких. Все больные отмечали лихорадку, кашель с отделением мокроты, повышение СОЭ. Характерные плевральные боли отмечались у всех 12 больных ХЛЛ, осложненного инфекционным плевритом. Боли были четко локализованы и совпадали с местом поражения плевры. У 4-х паци-

ентов боль irradiровала в область живота.

Таблица 26.

Клинические и рентгенологические проявления плевритов у больных ХЛЛ.

| Симптом | | СЛП (n=20) | | Инфекционный плеврит (n=12) | |
|---------|-------------------------------|------------|-----|-----------------------------|------|
| | | Абс. | % | Абс. | % |
| 1. | Боли в грудной клетке | 7 | 35 | 12 | 100 |
| | а). плевральные | - | - | 12 | 100 |
| | б). тупые, ноющие | 7 | 35 | - | - |
| | в). с иррадиацией | - | - | 4 | 33 |
| 2. | Повышение t^0 | 10 | 50 | 12 | 100 |
| 3. | Кашель | - | - | 12 | 100 |
| 4. | Одышка | 20 | 100 | 12 | 100 |
| 5. | Снижение массы тела | 18 | 90 | 2 | 16,7 |
| 6. | Анорексия | 16 | 80 | 2 | 16,7 |
| 7. | Наличие инфильтрации в легком | 5 | 25 | 12 | 100 |
| 8. | Объем экссудата | | | | |
| | а). более 500 мл | 20 | 100 | 7 | 58 |
| | б). менее 500 мл | - | 20 | 5 | 42 |

Объем плевральной жидкости у больных ХЛЛ с инфекционным плевритом был значительно меньше объема экссудата у больных специфическим лимфопролиферативным плевритом. У 5 больных с плевритом, развившемся как осложнение пневмонии, он был диагностирован только при КТ. Табл. 26

Течение инфекционного плеврита при ХЛЛ зависело от тяжести пневмонии, осложнением которой он явился, и от адекватности противовоспалительной терапии.

Таким образом, экссудативный плеврит является довольно частым осложнением ХЛЛ – 32 пациента (18%). Чаще диагностируется СЛП, как проявление лимфоидной инфильтрации плевры, реже – инфекционный плеврит. Имеются значительные различия по клиническому течению и лабораторным данным между СЛП и инфекционным плевритом при ХЛЛ. При инфекционном характере экссудата преобладают «плевральные» проявления и клиника пневмонии, осложнением которой он явился, при лабораторном исследовании определяется много нейтрофилов. Прогноз ИП в большинстве случаев благоприятный и зависит от адекватности противовоспалительной терапии. СЛП присоединялся в большинстве случаев в стадию злокачественной трансформации

ХЛЛ, часто являясь ее первым проявлением. При СЛП ведущей была клиника терминальной стадии ХЛЛ, диагностические критерии при лабораторном исследовании экссудата – опухолевые лимфоциты, геморрагический характер жидкости. Развитие СЛП является неблагоприятным прогностическим фактором у больных ХЛЛ.

Восприимчивость к инфекциям при ХЛЛ объясняется выраженным иммунодефицитом, который усугубляется проводимой химио- и в ряде случаев гормональной терапией, нарушением во всех звеньях иммунитета, в первую очередь *гиппогаммаглобулинемией* [105]. В связи с этим исследовали содержание сывороточных иммуноглобулинов у 35 больных ХЛЛ на разных этапах опухолевой прогрессии: 5 пациентов в стадии А, 25 пациентов в стадии В и 45 в стадии С по классификации J. Vinet (1981). У всех этих пациентов зарегистрированы эпизоды пневмонии. Результаты приведены в табл. 27. Т.о., наше исследование подтверждает данные о том, что в процессе опухолевой прогрессии при ХЛЛ утяжеляется гиппогаммаглобулинемия, что способствует большей восприимчивости к бактериальным инфекциям.

Таблица 27

Содержание иммуноглобулинов А, М, G при ХЛЛ на разных этапах опухолевой прогрессии

| Показатель | | 3 контрольная группа (n=15) | Стадия А (n=5) | Стадия В (n=25) | Стадия С (n=45) |
|---|---|-----------------------------|----------------------|---------------------------------|---|
| Имуноглобулины, г/л | А | 3,0±0,2 | 1,5±0,14 P1<0,01 | 1,1±0,15 P1<0,001 P2<0,05 | 0,8±0,15 P1<0,001, P2>0,05 P3<0,01 |
| | М | 1,62±0,24 | 1,1±0,08 P1>0,05 | 0,8±0,07 P1<0,01 P2<0,05 | 0,6±0,04 P1<0,001, P2<0,001 P3<0,05 |
| | G | 12,3±0,7 | 8,4±0,84 P1<0,001 | 6,5±0,81 P1<0,001 P2>0,05 | 5,9±0,6 P1<0,001, P2<0,05 P3>0,05 |
| Примечание: достоверность различий – P1 по сравнению с контролем, P2 между показателями больных ХЛЛ в стадиях А и В, P3 в стадиях В и С | | | | | |

При аутопсии. Летальный исход был констатирован у 21 пациента ХЛЛ при осложнении пневмонией, все находились на поздних стадиях опухолевого процесса, время от первичной диагностики заболевания до констатации летального исхода составляло 8,5±4,5 лет. У всех была стадия С по классификации

Binet (1981), имели место тяжелая анемия и тромбоцитопения, в 9 случаях по данным прижизненной биопсии периферического лимфоузла был диагностирован синдром Рихтера. Долевая пневмония диагностирована в 4 случаях, двусторонняя полисегментарная – в 13, односторонняя полисегментарная – в 4-х случаях. У всех больных ХЛЛ, умерших при присоединении пневмонии, отмечалось увеличение лимфоузлов в грудной полости. В 9 случаях имела место саркомная трансформация лимфоузлов, по данным прижизненной биопсии периферических лимфоузлов у них был установлен синдром Рихтера. Лимфоузлы при синдроме Рихтера способны вызывать компрессионный синдром со сдавлением ткани легкого и бронхов, что в свою очередь ведет к нарушению вентиляции и кровообращения в легких.

При гистологическом исследовании лимфоидная инфильтрация легких и бронхов была диагностирована у 15 умерших пациентов, и воспалительный очаг был выявлен в местах лимфоидной инфильтрации лёгкого.

Таблица 28

Факторы риска присоединения пневмонии при ХЛЛ

| Признак | ОШ | ДИ | χ^2 | P |
|---|-----------|-----------|----------------------------|----------|
| 1 статус ECOG 3-4 | 4,5 | 2,3-8,8 | 20 | <0,001 |
| 2 Стадия С | 3,3 | 1,2-6,5 | 13 | <0,001 |
| 3 Тяжелая гипогаммаглобулинемия | 12,7 | 2,8-58 | 14 | <0,001 |
| 4 Снижение Hb <50 г/л | 2,4 | 1,0-5,6 | 3,1 | =0,075 |
| 5 Снижение тромбоцитов менее 50×10^9 + тяжелый геморрагический синдром | 1,5 | 0,7-3,1 | 1,0 | =0,3 |
| 6 Коморбидность 3-4 степени по шкале CIRS по заболеваниям систем: | | | | |
| сердечно - сосудистой | 1 | 0,5-2 | 0,026 | =0,8 |
| дыхательной | 2 | 0,7-6,6 | 1,5 | =0,2 |
| эндокринной | 1,4 | 0,3-5,1 | 0,5 | =0,8 |
| 7 Возраст старше 60 лет | 1,6 | 0,9-4,9 | 1,7 | =0,2 |
| 8 Рецидив | 2,2 | 1,2-4 | 5 | =0,018 |

Примечание: В табл.29 - 32. ОШ – оценка шансов, ДИ – доверительный интервал, p- достоверность; 2. жирным выделены факторы риска

Проведен анализ связи ряда факторов, предшествовавших развитию пневмонии при ХЛЛ, с развитием воспалительного процесса. Оценивали следующие показатели: стадия ХЛЛ, возраст пациента, статус ECOG, наличие коморбидности, рецидив заболевания, тяжелые анемия и тромбоцитопения (тяже-

лые анемический и геморрагический синдромы), тяжелая гипогаммаглобулинемия (снижение Ig G < 5,0 г/л в сочетании со снижением Ig A и/или IgM [105]). Были проанализированы 180 историй болезни пациентов с ХЛЛ, из них 80 историй болезни 75 больных при осложнении пневмонией.

Анализ результатов исследования показал, что риск присоединения пневмонии обусловлен следующими факторами: тяжелая гипогаммаглобулинемия, статус 3-4 по шкале ECOG, стадия С по классификации Binet et al. (1981), рецидив заболевания. Незначимыми оказались такие факторы как возраст, коморбидность, тяжесть анемического и геморрагического синдромов (табл. 28).

Таблица 29

Риск летального исхода у пациентов с ХЛЛ при присоединении пневмонии

| Признак | ОШ | ДИ | χ^2 | P |
|--|------|------------|----------|--------|
| 1 статус 3-4 по шкале ECOG | 8,2 | 2,2-30 | 10 | =0,002 |
| 2 Возраст старше 60 лет | 5,9 | 1,9-18 | 9,2 | =0,003 |
| 3 Стадия С | 10 | 2,2-47 | 9,8 | =0,002 |
| 4 Рецидив | 0,3 | 0,7-2,3 | 0,6 | =0,4 |
| 5 Нозокомиальная пневмония | 3,9 | 1,3-11,3 | 5,4 | =0,02 |
| 6 Внебольничная пневмония | 0,2 | 0,08-0,7 | 5,4 | =0,02 |
| 7 Тяжелая гипогаммаглобулинемия | 4 | 1,4-11,6 | 6,1 | =0,014 |
| 8 Коморбидность 3-4 степени по шкале CIRS по заболеваниям систем: | | | | |
| сердечно-сосудистой | 10 | 3-35 | 15 | <0,001 |
| дыхательной | 6,8 | 1,5-30 | 5,5 | =0,019 |
| эндокринной | 4,3 | 0,6-28 | 1,3 | =0,2 |
| 9 Двусторонняя локализация | 5,4 | 1,8-15 | 8,7 | =0,04 |
| 10 Вариант течения пневмонии | | | | |
| типичный | 0,05 | 0,13-0,16 | 25 | <0,001 |
| скрытый | 20 | 5-75 | 23 | <0,001 |
| малосимптомный | 1,0 | 0,3-3,2 | 0,08 | =0,7 |
| 11 тяжесть состояния больного более 16 б. по шкале APACHE II | 9,8 | 5-23 | 8 | =0,07 |
| 12 Гемоглобин <50 г/л | 2,4 | 0,8-6,7 | 1,8 | =0,17 |
| 13 Снижение тромбоцитов менее 50×10^9 + тяжелый геморрагический синдром | 6,3 | 1,4-29 | 4,7 | =0,03 |
| 14 Возбудитель | | | | |
| В ассоциации | 5,2 | 1,7-15 | 7,9 | =0,005 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 2,6 | 0,1-44 | 0,5 | =0,4 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 6,6 | 1,2-19 | 4,5 | = 0,03 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 1,25 | 0,45-3,5 | 0,039 | =0,8 |
| <i>Escherichia coli</i> | 0,6 | 0,5-7,5 | 0,6 | =0,4 |
| <i>Enterobacter spp</i> | 0,8 | 0,08-8,6 | 0,2 | =0,6 |
| <i>Acinetobacter</i> | 0,7 | 0,09 – 8,9 | 0,2 | =0,6 |
| <i>S. aureus</i> | 2 | 0,7-5,9 | 0,09 | =0,7 |
| <i>S. viridans</i> | 1,6 | 0,8-6,1 | 0,09 | =0,7 |
| Возбудитель не установлен | 0,5 | 0,17-1,4 | 1,08 | =0,3 |

Проанализировали связь с летальным исходом следующих показателей: стадия ХЛЛ, возраст пациента, статус ECOG, наличие рецидива, коморбидности по заболеваниям бронхолегочной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, вариант течения пневмонии, возникновение пневмонии в стационаре, тяжесть состояния больного по шкале APACHE II, возбудитель пневмонии, ее локализацию, показатели клинического анализа крови, тяжесть гипогаммаглобулинемии, объем поражения легких. Для этой цели были изучены 85 историй болезни 75 больных ХЛЛ, перенесших пневмонию – 54 с благоприятным исходом, 21 умерший пациент.

Установлена связь риска летального исхода с такими факторами, как: скрытый вариант течения НП, стадия С ХЛЛ (J. Binet et al., 1981), 3-4 степень коморбидности по шкале CIRS по заболеваниям сердечно-сосудистой и дыхательной систем, тяжесть состояния более 16 б. по шкале APACHE II, статус 3-4 по шкале ECOG, выявление в качестве причинного возбудителя *Klebsiella pneumoniae*, возраст старше 60 лет, двусторонняя локализация пневмонии, ассоциация микроорганизмов – возбудителей пневмонии, наличие тяжелой тромбоцитопении и геморрагического синдрома, тяжелая гипогаммаглобулинемия, возникновение пневмонии в стационаре. Незначимыми оказались такие факторы как наличие рецидива, тяжесть анемического синдрома, малосимптомный и типичный варианты пневмонии, тяжелая гипогаммаглобулинемия, другие возбудители пневмоний за исключением *K. pneumoniae*. Таблица 29.

Таким образом, при ХЛЛ также можно выделить три группы факторов неблагоприятного прогноза – обусловленные гемобластозом, специфичные для пневмонии и характерные для самого пациента. К первой группе следует отнести: скрытый вариант воспалительного процесса, позднюю стадию опухолевой прогрессии, тяжесть состояния пациента по основному заболеванию, тяжелые гипогаммаглобулинемию и геморрагический синдром. Во вторую группу – тяжесть состояния более 16 б. по шкале APACHE II, причинные возбудители пневмонии и большой объем поражения легких. В третью – наличие тяжелой коморбидности и пожилой возраст пациента. Таким образом, ведущую роль в

исходе пневмонии играет тяжесть состояния самого пациента на поздних этапах опухолевой прогрессии.

Таблица 30 .

Расчет рисков летального исхода пневмонии при наличии предикторов связанных с ХЛЛ

| Фактор риска (ФР) | Количество ИЭ (n=85) | | | | Абсолютный риск в 1 гр | Абсолютный риск во 2 гр | Разность рисков | Относительный риск | ДИ | Стандартная ошибка |
|--|----------------------------|--------|--------------------------|--------|------------------------|-------------------------|-----------------|--------------------|---------|--------------------|
| | Летальный исход (1 группа) | | Выздоровление (2 группа) | | | | | | | |
| | ФР есть | ФР нет | ФР есть | ФР нет | | | | | | |
| <i>Скрытый вариант течения пневмонии</i> | 12 | 9 | 4 | 60 | 0,75 | 0,13 | 0,62 | 5,75 | 2,9-11 | 0,343 |
| <i>Стадия С</i> | 19 | 2 | 31 | 33 | 0,380 | 0,057 | 0,323 | 6,65 | 1,6-26 | 0,71 |
| <i>статус 3-4 по шкале ECOG</i> | 18 | 3 | 27 | 37 | 0,4 | 0,075 | 0,325 | 5,33 | 1,7-16 | 0,585 |
| <i>Тромбоцитопения <50×10⁹ + тяжелый геморрагический синдром</i> | 5 | 16 | 3 | 61 | 0,625 | 0,208 | 0,417 | 3 | 1,5-6 | 0,353 |
| <i>Тяжелая гипогаммаглобулинемия</i> | 14 | 7 | 21 | 43 | 0,4 | 0,140 | 0,260 | 2,857 | 1,2-6,3 | 0,407 |

Для факторов летального исхода, связанных с гемобластозом, рассчитали показатели абсолютного и относительного риска с 96% доверительным интервалом (таблица 30). Таким образом, ведущее значение в прогнозе НП при ХЛЛ играет соматический статус самого пациента (им и определяется скрытый вариант течения НП) и стадия заболевания.

На основании вышеизложенных данных можно сделать заключение:

1. Пневмония занимает второе место в структуре инфекционных осложнений у больных ХЛЛ (39%).
2. Заболеваемость пневмониями увеличивается в процессе опухолевой прогрессии. Наибольшая заболеваемость была отмечена у пациентов в стадии С (J. Vinet et all.,1981), статус 3-4 по шкале ECOG. Очень редко пневмонии регистрировали в стадии А.
3. Риск присоединения пневмонии при ХЛЛ связан со следующими факторами: тяжелая гипогаммаглобулинемия (ОШ=12,7), статус 3-4 по шкале

ECOG (ОШ=4,5), стадия С по классификации Binet et al, 1981 (ОШ=3,3), рецидив заболевания (ОШ=2,2).

4. При ХЛЛ диагностировали как НП - 47% (из них РНП – 25%, ПНП – 75%), так и ВП (53%), что в первую очередь обусловлено тяжелым иммунодефицитом при этом заболевании. НП при ХЛЛ часто имеют скрытый (25%) и малосимптомный варианты (32,5%). Для ВП в большинстве случаев характерен типичный вариант течения воспалительного процесса. Большинство пневмоний характеризуются затяжным течением.

5. Заболеваемость пневмониями при ХЛЛ наблюдается на всех этапах противоопухолевой терапии, чаще при проведении индукции ремиссии с использованием комбинаций ритуксимаба с флударабином и циклофосфамидом (30%) или с бендамустином (6,7%), так и при проведении поддерживающей терапии ритуксимабом (10%), а также паллиативной терапии (67%). При достижении полной ремиссии ХЛЛ заболеваемость пневмониями небольшая (6%). При проведении лечения современными препаратами (ингибиторами тирозинкиназы брутона и венетоклаксом) пневмонии регистрируются редко.

6. При ХЛЛ грамотрицательная флора (56%), как возбудитель НП, преобладает над грамположительной (44%); при ВП грамположительная флора (74%) преобладает над грамотрицательной (26%).

7. Ассоциации микроорганизмов – возбудителей пневмонии зарегистрированы при НП в 40% и при ВП в 24% случаев, в виде моноинфекции – при НП в 37% и при ВП в 28%. Часто возбудителей пневмонии при ХЛЛ выявить не удается.

8. Малосимптомный вариант течения пневмонии (20%) при ХЛЛ характеризовался отсутствием кашля или непродуктивным кашлем, ослабленным/везикулярным дыханием, субфебрильной температурой тела или отсутствием температурной реакции в дебюте пневмонии, выраженными явлениями ДН и интоксикации, отсутствием или сомнительными данными при объективном обследовании и стандартной рентгенографии. В 8 случаях малосимптомный вариант пневмонии дебютировал инфекционно-токсическим шоком. Диа-

гноз всем был установлен после проведения КТ. Развитие этого варианта пневмонии мы связываем с использованием цитостатической и, в ряде случаев, гормональной терапии, влияющей на реактивность организма.

9. При скрытом варианте пневмонии (19%) преобладала клиника терминальной стадии ХЛЛ и часто нивелировала проявления воспалительного процесса в легких – генерализованная лимфаденопатия (n=10), гепатоспленомегалия (n=10), компрессионный синдром (n=10), специфическая лихорадка (n=10), кахексия (n=10), анорексия (n=10), специфический лимфопролиферативный плеврит (n=5), геморрагический синдром (n=5), печеночная (n=4) и почечная (n=3) недостаточность. При этом признаки интоксикации, В-симптомы (лихорадка, кахексия, анорексия) были зарегистрированы у этих пациентов задолго до присоединения воспалительного очага в легких. Симптомы обострения ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии также нивелировали симптомы пневмонии 1-3 сутки от ее присоединения. Т.о., при ХЛЛ, как и при ОЛ, отличительной особенностью скрытого варианта НП явилась специфическая лихорадка, диагностированная у таких пациентов до присоединения пневмонии.

10. При отсутствии неконтролируемой опухолевой прогрессии и адекватном антибактериальном лечении, прогноз пневмоний у больных ХЛЛ в большинстве случаев благоприятный.

11. Неблагоприятный прогноз пневмонии при ХЛЛ обусловлен, такими предикторами как: скрытый вариант течения НП (ОШ=20), стадия С по классификации J. Binet et al. (ОШ=10), 3-4 степень коморбидности по шкале CIRS по заболеваниям сердечно-сосудистой (ОШ=10) и дыхательной систем (ОШ=6,8), тяжесть состояния более 16 б. по шкале APACHE II (ОШ=9,8), статус 3-4 по шкале ECOG (ОШ=8,2), выявление в качестве причинного возбудителя *Klebsiella pneumonia* (ОШ=6,6), возраст старше 60 лет (ОШ=5,9), двусторонняя локализация пневмонии (ОШ=5,4), ассоциация микроорганизмов – возбудителей пневмонии (ОШ=5,2), наличие тяжелой тромбоцитопении и геморрагического синдрома (ОШ=6,3), тяжелая гипогаммаглобулинемия (ОШ=4), возникновение пневмонии в стационаре (ОШ=3,9).

12. Факторами риска неблагоприятного исхода пневмонии, связанными с ХЛЛ, являются: стадия С (J.Binet et al., 1981) (ОР=6,65), скрытый вариант течения пневмонии (ОР=5,75), статус 3-4 по шкале ECOG (ОР=5,33), тяжелый геморрагический синдром (ОР=3), тяжелая гипогаммаглобулинемия (ОР=2,857).

3.4. Клинические особенности и критерии прогноза бактериальных пневмоний у больных ММ

Из 125 пациентов с ММ включенных в исследование пневмонии зарегистрированы у 32 пациентов (26%) в 37 случаях.

Большая заболеваемость пневмониями отмечена у больных ММ с почечной недостаточностью – 22 пациента в 25 случаях: ПШВ – 20 и ПВ – 2 человека. Стадирование ХБП: 3А ст. – 3 чел., 3Б ст. – 6 чел., 4 ст. – 8 человек, 5 ст. – 5 человек. Также пневмонии при проведении программной химиотерапии были зарегистрированы у 10 пациентов ММ в стадии IIIA (без почечной недостаточности), которым проводилась программная химиотерапия – в 12 случаях. У пациентов с I и II A стадией ММ пневмоний не зарегистрировано. Иммунологические варианты миеломы у пациентов с пневмонией: миелома G – 17, A – 7, Бенс-Джонса – 6, несекретирующая – 2.

Средний возраст пациентов с ММ, перенесших пневмонию – $56 \pm 5,2$ года, 30-40 лет – 1, 41-50 лет – 8, 51-60 лет – 12, 60-75 лет – 11 человек. Мужчин – 17, женщин – 15. Статус по шкале ECOG: 1 балл – 1 пациент, 2 балла – 12, 3 балла – 9 и 4 – 10 пациентов. Таким образом, заболеваемость пневмониями увеличивается по мере утяжеления состояния пациента по основному заболеванию.

Коморбидная патология у пациентов с ММ, перенесших пневмонию, представлена в таблице 31. Медиана количества заболеваний у одного пациента – 2, среднее значение общего счета CIRS – $6,2 \pm 3,2$ балла.

Двусторонняя локализация воспалительного процесса отмечена у 10 пациентов в 11 случаях, односторонняя – у 22 больных в 26 случаях. В 4 случаях была диагностирована долевая пневмония. Таблица 32.

НП были диагностированы у 15 человек в 20 случаях (54%). В 10 случаях эти пациенты вынуждены были большую часть времени проводить в постели

из-за тяжелого остеодеструктивного процесса в костях грудной клетки и позвоночнике. В 13 случаях имела место ХБП 3Б-5 ст. РНП диагностированы в 5 (25% от всех НП), и ПНП в 15 случаях (75%). Рисунок 20.

ВП были диагностированы у 17 больных ММ в 17 случаях (46%), они развивались в период интервалов между проведением курсов программной хи-



миотерапии (n=8), при проведении поддерживающей терапии (n=5) или паллиативного лечения в амбулаторных условиях (n=4). Рисунок 20.

Таблица 31

Коморбидная патология у пациентов с ММ, перенесших пневмонию

| Заболевания | Количество больных | Баллы по шкале CIRС | | | |
|---------------------------------------|--------------------|---------------------|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Болезни сердца | 15 | 5 | 5 | 3 | 2 |
| Сахарный диабет | 10 | 3 | 4 | 2 | 1 |
| ХОБЛ | 10 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Патология ЛОР-органов | 15 | 10 | 5 | - | - |
| Заболевания желудка и кишечника | 5 | 3 | 2 | | |
| Заболевания мочевыделительной системы | 15 | 8 | 5 | 2 | - |
| Артериальная гипертензия | 20 | 7 | 9 | 4 | - |
| Туберкулез легких | 1 | 1 | - | - | - |
| Сопутствующая онкопатология | 4 | 2 | 1 | 1 | - |

Таблица 32

Локализация пневмоний у больных ММ

| Локализация | Общее количество больных | Процент от общего числа |
|----------------------|--------------------------|-------------------------|
| Левое легкое | 12 | 33 |
| Верхняя доля | 1 | 3 |
| Нижняя доля | 11 | 30 |
| Правое легкое | 14 | 37 |
| Верхняя доля | 1 | 3 |
| Средняя доля | 1 | 3 |
| Нижняя доля | 12 | 31 |
| Двусторонняя | 11 | 30 |

При проведении данного исследования (2012-2019 гг.) программная терапия ММ 1-й линии представляла собой комбинации на основании бортезомиба/велкейда – VD (бортезомиб, дексаметазон), VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон), PAD (бортезомиб, адриабластин, дексаметазон) для потенциальных кандидатов на аутоТСК (возраст до 65 лет без существенной коморбидности) и VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон) для пациентов не кандидатов на аутоТСК (возраст старше 65 лет, значительная коморбидность), но при возможности (в зависимости от состояния) и этим пациентам проводилось лечение с использованием комбинаций бортезомиба, дексаметазона и циклофосфана. Вторая линия терапии была представлена комбинациями на основе леналидомида/ревлимида, преимущественно протоколы RD (ревлиמיד, дексаметазон), VRD (бортезомиб, ревлиמיד, дексаметазон). В качестве 3-й



линии терапии применяли комбинации с использованием бортезомиба, ревлимида, помалидомида, иксозомиба, дексаметазона и др. [5, 65, 63, 77].

Четыре первых цикла химиотерапии расценивали как индукционное лечение. После этого всем проводили рестадирирование опухолевого процесса и, при достижении полной или частичной/очень хорошей частичной ремиссии, проводили курсы консолидации. В дальнейшем пациентам с ММ проводилась поддерживающая терапия по протоколу. При отсутствии эффекта переходили на другой протокол или другую линию химиотерапии, в соответствии с действовавшим в то время вариантом национальных рекомендаций. Учитывали все пневмонии, которые развились при проведении программной терапии или паллиативного лечения.

Важным клиническим синдромом, от которого во многом зависит прогноз ММ, является почечная недостаточность. Поэтому пациенты с ММ, осложнившейся пневмонией, были разделены на 2 группы – 1-я с наличием почечной недостаточности (22 пациента – 25 случаев) и 2-я без почечной недостаточности (10 больных – 12 случаев). Все пневмонии были разделены на 2 подгруппы: А – нозокомиальные (n=20) и Б – внебольничные (n=17).

Возбудители, выделенные из мокроты, БС и БАЛ у больных ММ при развитии пневмонии: *Streptococcus pneumoniae* (6 случаев, из них 5 – РНП), *Escherichia coli* (n=5), *Klebsiella pneumoniae* (n=5), *Staphylococcus aureus* (n=1), *Enterobacter spp* (n=2), *Acinetobacter* (n=2), *Pseudomonas aeruginosa* (n=2), *Proteus spp* (n=1). В моноинфекции возбудители были выделены в 6 (30%), в ассоциации в 9 случаях (45%), установить возбудителя не удалось в 5 случаях (25%). Таким образом, при ММ грамотрицательная флора (70%) преобладала над грамположительной (30%), как возбудитель НП. Грамположительная флора преобладала при РНП, грамотрицательная при ПНП. (Табл 33).

Таблица 33.
Микроорганизмы, выделенные из мокроты, БС и БАЛ при ММ

| Возбудитель | Группа 1 (n=25) | | | | Группа 2 (n=12) | | | |
|-------------------------|--------------------|------------|--------------------|------------|-------------------|------------|--------------------|------------|
| | Подгруппа А (n=13) | | Подгруппа Б (n=12) | | Подгруппа А (n=7) | | Подгруппа Б (n= 5) | |
| | Моноинфекция | Ассоциация | Моноинфекция | Ассоциация | Моноинфекция | Ассоциация | Моноинфекция | Ассоциация |
| <i>S. pneumoniae</i> | 2 | 2 | 4 | 4 | - | 2 | 2 | 2 |
| <i>S. aureus</i> | - | 1 | - | 1 | - | - | - | - |
| <i>K. pneumoniae</i> | 1 | 2 | - | - | 1 | 1 | - | - |
| <i>Escherichia coli</i> | 1 | 2 | - | 1 | 1 | 1 | - | - |
| <i>Enterobacter spp</i> | - | 1 | - | 1 | - | 1 | - | - |
| <i>Acinetobacter</i> | - | 1 | - | 1 | - | 1 | - | - |
| <i>P. aeruginosa</i> | - | 2 | - | 1 | - | - | - | - |
| <i>Proteus spp.</i> | - | 1 | - | - | - | - | - | - |
| <i>S. viridans</i> | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| Не установлен | 3 | | 3 | | 2 | | 2 | |

При ВП регистрировали *Streptococcus pneumoniae* (n=12), *S. Viridans* (n=1), *Staphylococcus aureus* (n=1), *Escherichia coli* (n=1), *P. Aeruginosa* (n=1), *Enterobacter spp* (n=1), *Acinetobacter* (n=1). В 6 случаях (35%) – моноинфекция, в 6 – в ассоциации (35%), в 5 случаях (30%) возбудитель не был установлен. Грамположительная флора (76%) преобладала над грамотрицательной (24%).

Диагностика НП при ММ часто была затруднена. Преобладали скрытый и малосимптомный варианты (таблица 34). При скрытом варианте ведущее место занимали клинические проявления терминальной стадии ММ, почечной недостаточности и остеодеструктивного процесса, нивелировавшие проявления пневмонии. При малосимптомном варианте – характерная физикальная и рентгенологическая симптоматика пневмонии развивалась позже 2-3 суток развития воспалительного процесса; внелегочные проявления пневмонии преобладали над минимально выраженными легочными симптомами.

У больных с пневмониями, присоединившимися при наличии почечной недостаточности, на первое место выступали клинические проявления уремии и остеодеструктивного синдрома, у этих пациентов был диагностирован **скрытый вариант** пневмонии. Во всех случаях ПНП. На фоне клинических проявлений почечной недостаточности, анемического и костномозгового синдромов (болевого синдрома в костях грудной клетки, сухости кожного покрова и склер, артериальной гипертензии, тахикардии, анорексии, выраженной слабости, тошноты, рвоты, и др.) присоединялась лихорадка. У 3 пациентов гипертермии не было. Только у 37,5% больных ММ с почечной недостаточностью отмечали кашель и выделение мокроты. Из-за лёгочных проявлений уремии (жесткое дыхание, влажные хрипы в нижних отделах лёгких, гидроторакс) не всегда удавалось выслушать характерную для воспалительного процесса в лёгких аускультативную картину. Повышение СОЭ – важный лабораторный показатель у большинства больных ММ, обусловленный парапротеинемией, в связи с чем, при диагностике пневмонии, нельзя ориентироваться на этот показатель. Влажные хрипы, как проявление недостаточности кровообращения по малому кругу, выслушивали у больных ММ с ХБП 5 стадии и значительной деформацией грудной клетки до развития инфекционного очага (рис.22). Наличие жидкости в плевральной полости у больных ММ в ШБ стадии (рис. 23) также меняло аускультативную картину в легких и затрудняло диагностику воспалительного процесса. Декомпенсация сердечно-сосудистой патологии и нарушение кровообращения по малому кругу (n=5) имели свою характерную аускультативную

картину в легких. Поэтому у таких пациентов физикальная картина развившейся пневмонии в большинстве случаев была малоинформативной или неинформативной. При значительной деформации грудины, ребер, грудного отдела позвоночника болевой синдром в грудной клетке больные отмечали до присоединения пневмонии, что также затрудняло своевременную ее диагностику. У пациентов со скрытым течением НП диагностировать воспалительный процесс в легких удалось только после проведения КТ.

На фоне нейтропении 1-3 стадии пневмонии протекали у 14 пациентов, на фоне тяжелой нейтропении – менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ у 4 больных ММ.

Таблица 34

Клинические проявления НП при ММ в зависимости от варианта течения (n = 20)

| Признак | Типичный, n = 5 | Скрытый, n = 8 | Малосимптомный n = 7 |
|----------------------------------|--|--|---|
| | абс. кол-во; (% от гр.) | абс. кол-во; (% от гр.) | абс. кол-во; (% от гр.) |
| Почечная недостаточность | - да - нет | 8 (100%) - | 7 (100%) - |
| Наличие кашля: | 5 (100%) - | 3 (37,5%) 5 (62,5%) | 4 (57%) 3 (43%) |
| Наличие и характер мокроты: | - отсутствует - слизистая - слизисто-гнойная - гнойная - кровянистая | 6 (75%) - - - 2 (25%) | 5 (71,5%) 2 (28,5%) - - - |
| Изменение дыхания: | - везикулярное - жесткое - ослабленное - жесткое/ослаб-е | - 3 (37,5%) 2 (25%) 3 (37,5%) | 2 (28,5%) - 5 (71,5%) - |
| Наличие и характеристика хрипов: | - сухие - влажные - сухие/влажные - нет | - 5 (62,5%) - 3 (37,5%) | 1 (14,5%) 1 (14,5%) 1 (14,5%) 4 (57) |
| Повышение температуры: | - нет - 38^0 и менее - 38^0 и более | 5 (62,5%) - 3 (37,5%) | - 3 (43%) 4 (57%) |
| ЧД: | - 20 в мин. - более 20 в мин. | - 8 (100%) | - 7 (100%) |
| Гипотония | Да Нет | 5 (62,5%) 3 (37,5%) | 3 (43%) 4 (57%) |

В 7 случаях имел место **малосимптомный вариант** пневмонии. Все ПНП. У всех была ХБП 3Б-5 ст без органических поражений. Во всех случаях в анализах крови диагностирована нейтропения, в 4-х случаях менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$.

Этот вариант характеризовался отсутствием кашля или непродуктивным кашлем, ослабленным/везикулярным дыханием, субфебрильной температурой тела или лихорадкой более 38°C (при агранулоцитозе) в дебюте пневмонии, выраженными явлениями ДН и интоксикации, отсутствием или сомнительными данными при объективном обследовании и стандартной рентгенографии. В 5 случаях малосимптомный вариант НП дебютировал инфекционно-токсическим шоком. Диагноз всем пациентам был установлен после проведения КТ. Развитие малосимптомного варианта НП мы связываем с тяжелой нейтропенией, почечной недостаточностью и применением цитостатической и гормональной терапии.

Типичное течение НП имело место у пациентов во II и IIIA стадиях заболевания без выраженной деформации грудной клетки и почечной недостаточности (РНП, n=5; ПНП, n=2). При типичном варианте НП констатировали наличие всех основных симптомов пневмонии: кашель с гнойной мокротой, ослабленное и/или жесткое дыхание, влажные хрипы, повышение температуры более 38°C, ЧДД более 20 в мин. и т.д. Клинические особенности НП у больных ММ приведены в таблице 34.

Лабораторные показатели больных ММ при осложнении пневмонией представлены в таблице 35. Большинство выявленных изменений (повышение креатинина, снижение СКФ, анемия, тромбоцитопения, нейтропения, диспротеинемия) были следствием парапротеинемического гемобластоза и способствовали присоединению, тяжелому и затяжному течению.

Тяжелое течение НП отмечено в 17 случаях, средней степени тяжести – в 3. Лечение НП у больных ММ проводили в соответствии с национальными рекомендациями по лечению инфекций при ММ и нейтропении [10, 50, 53, 63, 80, 81]. Динамика основных симптомов у пациентов ММ, осложнившегося различными вариантами НП, приведен на рис. 24, 25, 26.

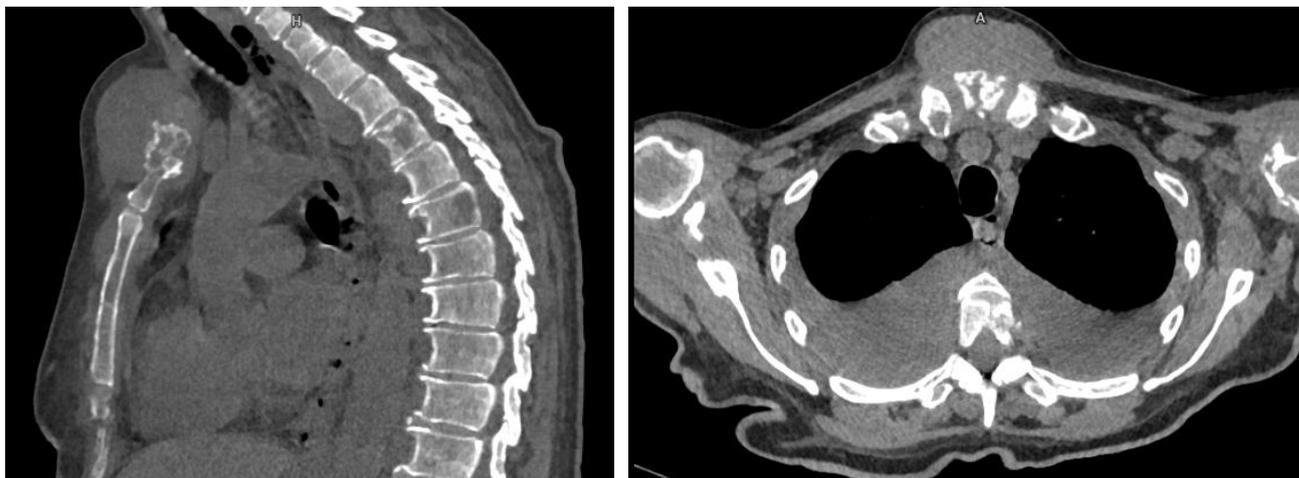


Рис. 22. Деформация грудной клетки, деструкции позвоночника, грудины, ребер у больной ММ IIIВ стадии.

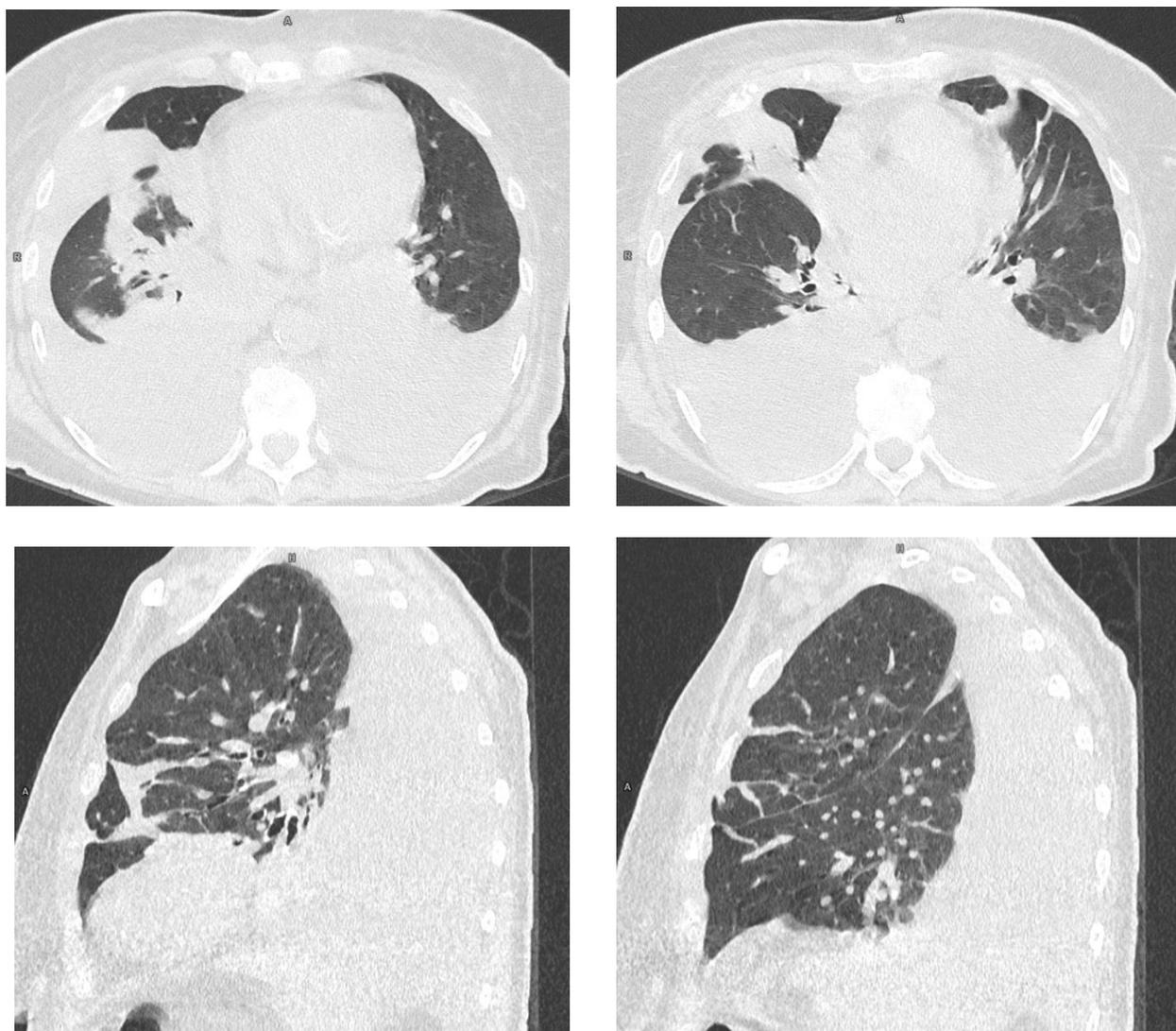


Рис.23. Двусторонний гидроторакс. Двусторонняя полисегментарная пневмония у больной ММ IIIВ стадии.

Таблица 35

Лабораторные показатели больных ММ при присоединении НП (n =20)

| Признак | Варианты течения пневмонии | | |
|-------------------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | Типичный; n = 5 | Скрытый; n =8 | Малосимптомный; n =7 |
| | абс. число; % от гр. | абс. число; % от гр. | абс. число; % от гр. |
| Лейкоциты | | | |
| - более $9 \times 10^9/\text{л}$ | 3 (60%) | 1 (12,5%) | - |
| - более $4 \times 10^9/\text{л}$ | 2 (40%) | 1 (12,5%) | - |
| - $3-4 \times 10^9/\text{л}$ | - | 3 (37,5%) | 2 (29%) |
| - менее $3 \times 10^9/\text{л}$ | - | 3 (37,5%) | 1 (14%) |
| - менее $1 \times 10^9/\text{л}$ | - | - | 4 (57%) |
| Нейтрофилы | | | |
| - более 2000 кл/мл | 3 (60%) | - | - |
| - менее 2000 кл/мл | 2 (40%) | 4 (50%) | 1 (14%) |
| - менее 1500 кл/мл | - | 1 (12,5%) | 1 (14%) |
| - менее 1000 кл/мл | - | 3 (37,5%) | 1 (14%) |
| - менее 500 кл/мл | - | - | 4 (57%) |
| Тромбоциты: | | | |
| - более $80 \times 10^9/\text{л}$ | 5 (100%) | - | 2 (29%) |
| - менее $80 \times 10^9/\text{л}$ | - | 1 (12,5%) | 2 (29%) |
| - менее $50 \times 10^9/\text{л}$ | - | 4 (50%) | 3 (42%) |
| - менее $20 \times 10^9/\text{л}$ | - | 3 (37,5%) | - |
| Гемоглобин: | | | |
| - более 70 г/л | 5 (100%) | - | 2 (29%) |
| - менее 70 г/л | - | 4 (50%) | 5 (71%) |
| - менее 50 г/л | - | 4 (50%) | - |
| СКФ мл/мин/1,73м² | | | |
| > 90 | 3 (60%) | - | - |
| 60 – 89 | 2 (40%) | - | - |
| 45 – 59 | - | - | 1 (14%) |
| 30 – 44 | - | - | 3 (42%) |
| 15 – 29 | - | 3 (37,5%) | 2 (29%) |
| < 15 | - | 5 (62,5%) | 1 (14%) |
| Креатинин: | | | |
| - менее 170 мкм/л | 5 (100%) | - | 2 (29%) |
| - более 170 мкм/л | - | 3 (37,5%) | 5 (71%) |
| - более 700 мкм/л | - | 5 (62,5%) | - |
| Билирубин: | | | |
| - в норме. | 5 (100%) | 4 (50%) | 5 (71%) |
| - повышен | - | 4 (50%) | 2 (29%) |
| Общий белок крови | | | |
| - в норме | 5 (100%) | - | 2 (29%) |
| - снижен | - | 4 (50%) | - |
| -повышен | - | 4 (50%) | 5 (71%) |
| Протеинурия | | | |
| Да | - | 8 (100%) | 7 (100%) |
| нет | 5 (100%) | - | - |
| Трансаминазы | | | |
| - повышение | - | 8 (50%) | 4 (58%) |
| - в норме | 5 (100%) | - | 3 (42%) |

Рис. 24. Динамика клинических проявлений НП при типичном варианте ММ (разрешение симптома, дни)

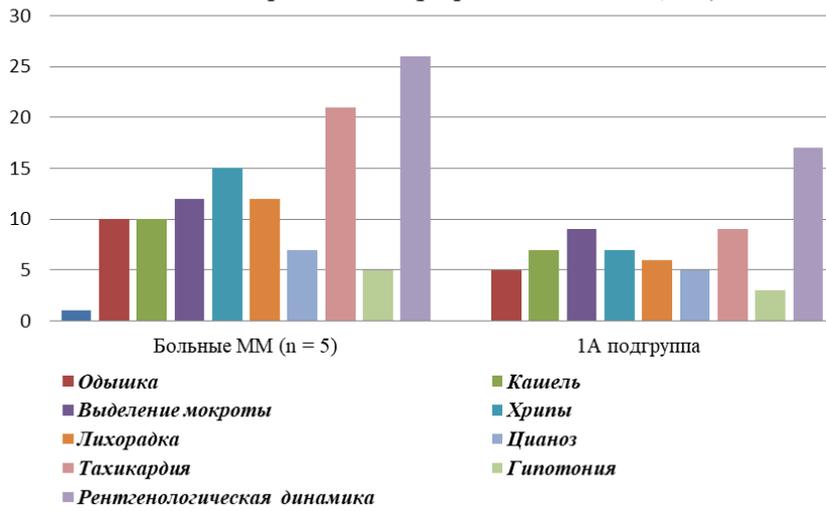


Рис. 25. Динамика клинических проявлений при скрытом варианте НП (разрешение симптома, дни)

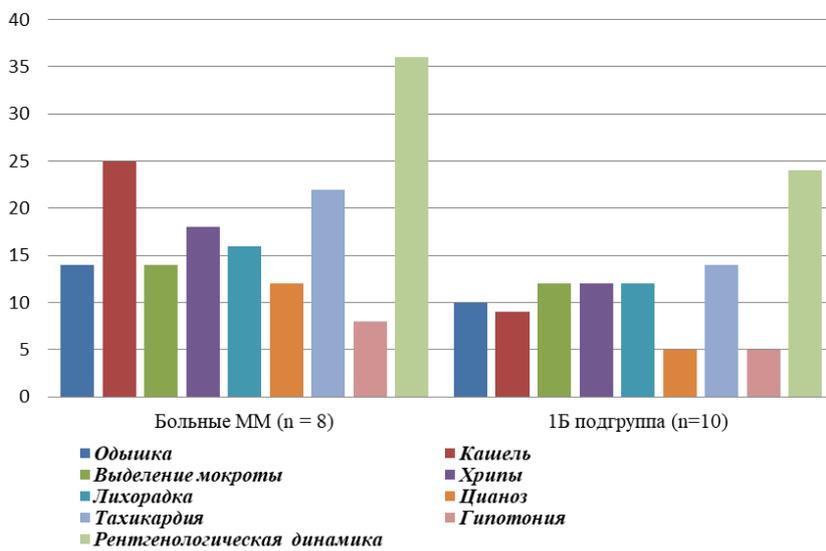
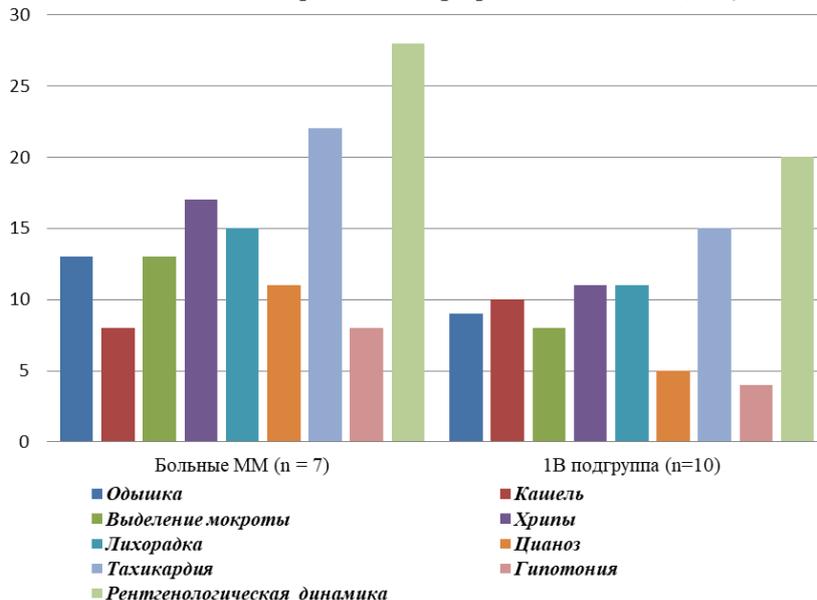


Рис. 26. Динамика клинических проявлений при малосимптомном варианте НП (разрешение симптома, дни)



Наиболее тяжело протекала пневмония у пациентов со скрытым и малосимптомным вариантами НП, которые имели место в большинстве случаев у больных с ограничением движений, с почечной недостаточностью и нейтропенией, у них была отмечена затяжная динамика всех основных симптомов пневмонии (рис. 25, 26). При этом учитывали, что у больных ММ на поздних стадиях опухолевой прогрессии такие клинические проявления как повышение температуры, тахикардия, ускорение СОЭ, одышка, влажные хрипы, жесткое дыхание могут быть бронхолегочными и кардиальными проявлениями самой ММ и уремии. Боли при дыхании могут быть следствием остеодеструктивного процесса грудной

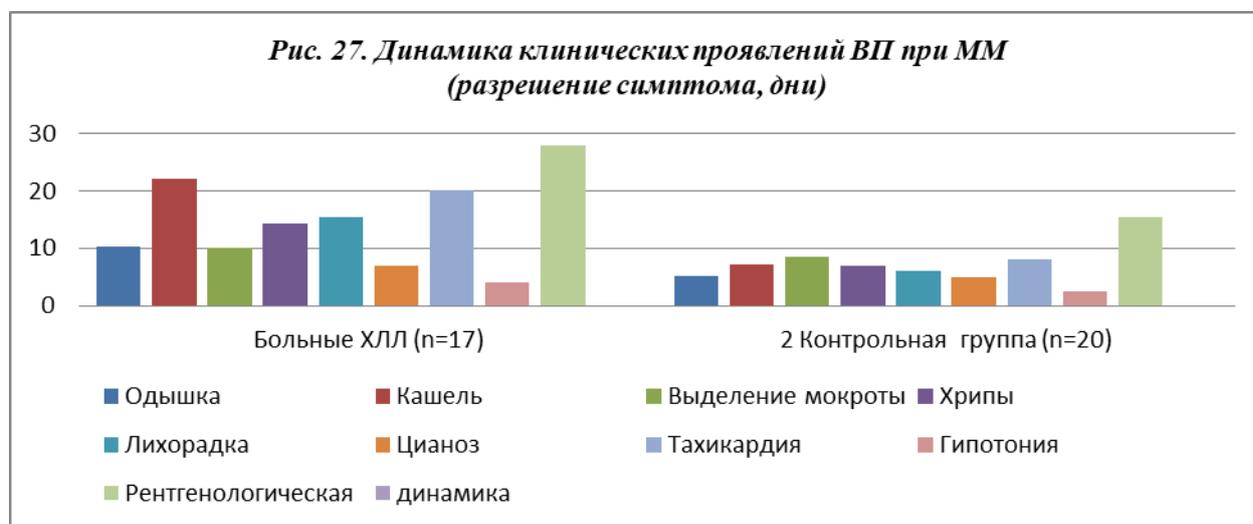
клетки. Лейкоцитоз, нейтрофилез могут быть проявлением ММ и ее лечения на поздних стадиях опухолевой прогрессии. Чтобы снизить влияние анемии на выраженность одышки, уровень гемоглобина при пневмонии старались повысить более 90-100 г/л. Ускоренное СОЭ при ММ – лабораторное проявление парапротеинемии, поэтому данный симптом при оценке динамики пневмонии не использовали. Динамика других симптомов сопоставлялась с рентгенологической динамикой инфильтрата в легких. Если по мере разрешения воспалительного процесса в легких возвращались к нормальным показателям частота сердечных сокращений и частота дыхания, артериальное давление, уменьшалось количество влажных хрипов, уменьшались боли при дыхании, расценивали гипертермию, тахикардию, гипотонию, аускультативную картину в легких, лейкоцитоз, нейтрофилез, лейкоцитопению, болевой синдром как проявление пневмонии. При сохранении этих симптомов при разрешении пневмонии расценивали их как проявления основного заболевания.

При типичном течении пневмонии отмечалась замедленная динамика следующих ее проявлений: продолжительности хрипов ($p < 0,05$), гипертермии ($p < 0,05$), тахикардии ($p < 0,01$), замедленная рентгенологическая динамика ($p < 0,05$). При скрытом и малосимптомном вариантах диагностирована замедленная динамика всех основных клинических, лабораторных и рентгенологических проявлений НП. Рис. 24, 25, 26. Летальный исход констатирован у 8 пациентов с НП в рефрактерном рецидиве с 3-4 баллами по шкале ECOG.

Зарегистрировано 17 случаев внебольничной пневмонии у пациентов с ММ. У 13 имел место типичный вариант воспалительного процесса в легких, у 4-х малосимптомный. Пневмонии у них развивались дома в промежутках между курсами программного лечения ($n=8$), при проведении поддерживающей терапии ($n=5$) или паллиативной терапии в амбулаторных условиях ($n=4$). Тяжелое течение ВП отмечено в 4 случаях, средней степени тяжести – в 4, легкое в 2-х случаях.

Лечение ВП у больных ММ проводили в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению инфекций при ММ и нейтропении [10, 50, 53, 63,

80, 81]. Для оценки динамики клинических проявлений ВП при ММ использовали те же критерии, что и для оценки их динамики при госпитальных пневмониях. Результаты приведены на рис. 27.



У больных ММ отмечена замедленная динамика следующих симптомов ВП: одышка ($p < 0,05$), кашель ($p < 0,001$), хрипы ($p < 0,05$), длительность гипертермии ($p < 0,05$), тахикардия ($p < 0,05$), замедленная рентгенологическая динамика ($p < 0,05$). У 4-х пациентов на паллиативной терапии констатирован летальный исход. Прогноз ВП во всех остальных случаях был благоприятным, это были пациенты, ответившие на программную химиотерапию.

Легочные осложнения пневмонии при ММ: ОДН ($n=20$), экссудативный плеврит ($n=8$), деструкция лёгких ($n=4$), абсцесс лёгкого ($n=1$), отёк лёгких ($n=12$). Внелегочные осложнения пневмонии при ММ: инфекционно-токсический шок – ($n=5$), токсический гепатит ($n=8$), перикардит ($n=2$), сепсис ($n=1$).

Наиболее тяжелое течение пневмонии отмечено у пациентов с почечной недостаточностью, выраженным остеодеструктивным процессом (3-4 балла по шкале ECOG) и при наличии коморбидности 3-4 степени по заболеваниям сердечно-сосудистой, бронхолегочной и эндокринной (СД) систем.

Летальный исход констатирован у 14 пациентов с ММ, при присоединении пневмонии. Это были пациенты с 4-5 стадиями ХБП, выраженным остеодеструктивным процессом и рефрактерностью ко всем этапам программной тера-

пии. Долевая пневмония зарегистрирована в 3 случаях, полисегментарная двусторонняя – в 7, односторонняя в 2-х случаях.

Специфическая плазмноклеточная и лимфоидная инфильтрация диагностирована в 14 случаях, у всех воспалительные очаги локализовались в местах специфической инфильтрации легкого. В 8 случаях диагностированы морфологические проявления легочного протеиноза (белковый отек, белковые стазы в сосудах и др.). У 5 пациентов в 5 стадии ХБП выявляли признаки нефрогенного отека легких, уремического пневмонита и кальциноза.

Проведен анализ ряда факторов, предшествовавших развитию пневмонии при ММ. Оценивали связь с возникновением пневмонии следующих показателей: рецидив заболевания, возраст пациента, статус ECOG, коморбидность, наличие ХБП 3Б-5 ст., тяжесть и длительность нейтропении, анемия, тромбоцитопения. Проанализированы истории болезни 125 больных ММ, из них 37 ИБ 32 больных ММ, перенесших пневмонию. Проведенный анализ продемонстрировал связь риска развития пневмонии со следующими факторами: ХБП 3Б-5 ст., статус 3-4 по шкале ECOG, рецидив ММ. Незначимыми оказались анемический, геморрагический синдромы, тяжелая нейтропения, тромбоцитопения и тяжелый геморрагический синдром, возраст, коморбидность. Табл. 36.

Таблица 36

Факторы риска присоединения пневмонии при ММ

| Признак | ОШ | ДИ | χ^2 | P |
|--|-----|----------|----------|--------|
| 1 статус ECOG 3-4 | 2,9 | 1,3-6,7 | 5,6 | =0,018 |
| 2 ХБП 3Б-5 ст | 10 | 4,2-20 | 27 | <0,001 |
| 3 Возраст старше 60 лет | 1 | 0,4-2,4 | 0,02 | =0,8 |
| 4 Снижение Hb <70 г/л | 0,7 | 0,2-2,4 | 0,02 | =0,8 |
| 5 Снижение тромбоцитов менее 50×10^9 + тяжелый геморрагический синдром | 0,8 | 0,2-10 | 0,03 | =0,7 |
| 6 Коморбидность 3-4 степени по шкале CIRS по заболеваниям систем: | | | | |
| сердечно - сосудистой | 2 | 1-7,8 | 3,5 | =0,06 |
| дыхательной | 1,4 | 0,5-3,3 | 0,5 | =0,6 |
| эндокринной | 0,2 | 0,05-0,7 | 0,13 | =0,9 |
| 7 Нейтропения менее $0,5 \times 10^9$ /л более 7 дней | 0,6 | 0,1-3,7 | 0,5 | =0,19 |
| 8 Рецидив заболевания | 2,9 | 1,2-6,8 | 5,3 | =0,02 |

Примечание: В табл.36 и 37. ОШ – оценка шансов, ДИ – доверительный интервал, p- достоверность; 2. жирным выделены факторы риска

Проведена оценка связи ряда факторов с летальным исходом у данных пациентов. Оценивали: возраст пациента, статус ECOG, наличие рецидива, коморбидность по шкале CIRS, наличие ХБП 3Б-5 ст., нейтропения после проведенной химиотерапии, тяжелые анемия и тромбоцитопения (анемический, геморрагический синдромы), вариант течения пневмонии, тяжесть состояния по шкале APACHE II, возбудитель пневмонии, ее локализация. Изучены истории болезни 32 больных (37 случаев) ММ, перенесших пневмонию, 25 с благоприятным исходом, 12 умерших пациентов. (табл. 37).

Таблица 37

Риск летального исхода у пациентов с ММ при присоединении пневмонии

| Признак | ОШ | ДИ | χ^2 | P |
|---|-------------|------------------|--------------|------------------|
| статус 3-4 по шкале ECOG | 16 | 1,8-146 | 7 | =0,008 |
| рецидив | 5,7 | 1,2-26 | 3,9 | =0,047 |
| Возраст старше 60 лет | 2,2 | 0,5-20 | 0,75 | =0,3 |
| ХБП 3Б – 5 ст | 2,3 | 0,6-19 | 0,9 | =0,3 |
| Нозокомиальная пневмония | 5 | 0,8-28,3 | 2,2 | =1,3 |
| Внебольничная пневмония | 0,1 | 0,024-0,7 | 4,5 | =0,03 |
| Нейтропения менее $0,5 \times 10^9$ /л более 10 дней | 1,4 | 0,3-19 | 0,8 | =0,3 |
| Коморбидность 3-4 степени по шкале CIRS по заболеваниям систем: | | | | |
| сердечно-сосудистой | 12,6 | 0,3-0,47 | 6,4 | =0,012 |
| дыхательной | 3 | 0,3-47 | 0,2 | =0,6 |
| эндокринной | 3 | 0,3-47 | 0,2 | =0,6 |
| Двусторонняя локализация | 5,6 | 1,1-27 | 4,8 | =0,02 |
| Вариант течения пневмонии | | | | |
| типичный | 0,07 | 0,12-0,18 | 42 | <0,001 |
| скрытый | 7,8 | 1,3-47 | 4,1 | =0,042 |
| малосимптомный | 1,0 | 0,4-3,1 | 0,07 | =0,6 |
| тяжесть состояния больного более 16 б. по шкале APACHE II | 8,2 | 1,8-29 | 3,9 | =0,03 |
| Гемоглобин <50 г/л | 2,5 | 0,3-20 | 0,3 | =0,5 |
| Снижение тромбоцитов менее 50×10^9 + тяжелый геморрагический синдром | 6,6 | 1,3-33 | 7,1 | = 0,008 |
| Возбудитель | | | | |
| В ассоциации | 9 | 1,4-46 | 5,7 | =0,017 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 3,8 | 0,3-47 | 1,2 | =0,2 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 6,3 | 0,5-69 | 1,2 | = 0,3 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 0,4 | 0,01-1,8 | 1,4 | =0,2 |
| <i>Escherichia coli</i> | 0,8 | 0,1-5 | 0,05 | =0,8 |
| Возбудитель не установлен | 1,17 | 0,3-5,4 | 0,039 | =0,8 |

Статистический анализ продемонстрировал связь риска летального исхода с такими факторами как: статус 3-4 по шкале ECOG, 3-4 степень коморбид-

ности по шкале CIRS по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, тяжесть состояния более 16 б. по шкале APACHE II, ассоциация причинных возбудителей пневмонии, скрытый вариант течения НП, тяжелый геморрагический синдром, рецидив ММ, двусторонняя локализация воспалительного процесса. Незначимыми оказались такие факторы, как возраст больного, почечная недостаточность, тяжелая анемия, малосимптомный и типичный варианты пневмонии, коморбидность по другим заболеваниям, развитие пневмонии в стационаре или вне стационара, тяжесть и длительность нейтропении, все возбудители пневмонии в моноинфекции. Таблица 37.

Таблица 38.

Расчет рисков летального исхода пневмонии при наличии предикторов связанных с ММ

| Фактор риска (ФР) | Количество ИЭ (n=85) | | | | Абсолютный риск в 1 гр | Абсолютный риск во 2 гр | Разность рисков | Относительный риск | ДИ | Стандартная ошибка |
|--|----------------------------|--------|--------------------------|--------|------------------------|-------------------------|-----------------|--------------------|---------|--------------------|
| | Летальный исход (1 группа) | | Выздоровление (2 группа) | | | | | | | |
| | ФР есть | ФР нет | ФР есть | ФР нет | | | | | | |
| <i>Статус 3-4 по шкале ECOG</i> | 13 | 1 | 11 | 14 | 0,5 | 0,067 | 0,433 | 7,5 | 1,1-52 | 0,989 |
| <i>Рецидив</i> | 11 | 3 | 9 | 14 | 0,550 | 0,175 | 0,374 | 3,1 | 1,04-9 | 0,562 |
| <i>Скрытый вариант течения пневмонии</i> | 6 | 8 | 2 | 21 | 0,750 | 0,276 | 0,474 | 2,7 | 1,3-5,5 | 0,364 |
| <i>Тромбоцитопения $<50 \times 10^9$ и тяжелый геморрагический синдром</i> | 7 | 7 | 3 | 20 | 0,7 | 0,259 | 0,441 | 2,7 | 1,2-5,7 | 0,386 |

При ММ также выделяем 3 группы причинных факторов неблагоприятного прогноза пневмонии: 1-я – обусловленные гемобластозом (статус 3-4 по шкале ECOG, скрытый вариант течения НП, тяжелый геморрагический синдром, рецидив заболевания), 2-я – характерные для воспалительного процесса (ассоциация причинных возбудителей, тяжесть состояния по шкале APACHE II, двусторонняя локализация воспалительного процесса), 3-я – характерные для самого пациента (высокая степень коморбидности). Т.о., как и при других гемобластозах, важные причины неблагоприятного исхода пневмонии при ММ – тяжесть состояния пациента в связи с основным заболеванием.

Для факторов летального исхода, связанных с гемобластозом, рассчитали показатели абсолютного и относительного риска с 96% доверительным интервалом (таблица 38). Таким образом, ведущее значение в прогнозе НП при ХЛЛ играет соматический статус самого пациента и тяжелая коморбидная сердечно-сосудистая патология.

Заключение:

1. Пневмонии занимают второе место в структуре инфекционных осложнений ММ – 26%. В 54% случаях диагностировали госпитальные пневмонии (из них РНП – 25% и ПНП – 75%), внебольничные пневмонии – в 46% случаев.

2. Пневмонии при ММ чаще развивались у пациентов при наличии хронической болезни почек – 3Б-5 ст. с деформацией грудной клетки вследствие наличия костных деструкций, резистентных к химиотерапии. У больных, на ранних стадиях ММ, пневмонии не регистрировали.

3. Риск присоединения пневмонии у больных ММ связан со следующими факторами: почечная недостаточность (ОШ=10), тромбоцитопения и тяжелый геморрагический синдром (ОШ=3,5), статус 3-4 по шкале ECOG (ОШ=2,9), рецидив ММ (ОШ=2,9).

4. Частота осложнения и утяжеление воспалительного процесса в легких с развитием опухолевой прогрессии в первую очередь объясняется выраженным иммунодефицитом.

5. У пациентов с почечной недостаточностью и нейтропенией ПНП протекают в малосимптомном (7 пациентов – 35%) или скрытом (8 больных – 40%). РНП и ВП при ММ в большинстве случаев имеют типичное течение.

6. При скрытом варианте преобладают клинические проявления терминальной стадии ММ – почечной недостаточности и остеодеструктивного процесса, а также декомпенсированной сердечно-сосудистой патологии, нивелировавшие проявления пневмонии.

7. При малосимптомном варианте – характерная физикальная и рентгенологическая симптоматика пневмонии развивалась после 2-3 суток от разви-

тия воспалительного процесса; внелегочные проявления пневмонии преобладали над минимально выраженными легочными симптомами воспалительного очага.

8. Возбудителями ПНП в большинстве случаев является грамотрицательная флора, ВП и РНП – грамположительная.

9. При отсутствии рефрактерного течения ММ и адекватной терапии воспалительного процесса, прогноз как внебольничных, так и нозокомиальных пневмоний в большинстве случаев благоприятный.

10. Неблагоприятный прогноз связан со следующими факторами: статус 3-4 по шкале ECOG (ОШ=16,5), 3-4 степень коморбидности по шкале CIRS по заболеваниям сердечно-сосудистой (ОШ=12.6), ассоциация причинных возбудителей пневмонии (ОШ=9), тяжесть состояния более 16 б. по шкале APACHE II (ОШ=8,2), скрытый вариант течения НП (ОШ=7.8), тяжелый геморрагический синдром (ОШ=6,6), рецидив ММ (ОШ=5,7), двусторонняя локализация воспалительного процесса (ОШ – 5,6).

11. Предикторами неблагоприятного прогноза пневмонии при ОЛ, обусловленными самим гемобластозом, являются: статус 3-4 по шкале ECOG (ОР=7,5), рецидив заболевания (ОР=3,1), скрытый вариант течения НП (ОР=2,7), тяжелый геморрагический синдром (ОР=2,7).

3.5. Клинические особенности и критерии прогноза бактериальных пневмонии у больных в острой фазе ХМПЗ

В настоящее время лечение пациентов с ХМПЗ в основном происходит в амбулаторных условиях. Только в терминальной стадии эти больные попадают в стационар, где им проводится программная терапия. За период 2012-2019 гг. на учете в гематологическом кабинете АОКП находились 242 больных ХМПЗ: 65 пациентов с диагнозом хронический миелолейкоз (ХМЛ), 53 больных с диагнозом первичный миелофиброз (ПМФ), 84 пациента с диагнозом истинная полицитемия (ИП), 40 с диагнозом эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ). В подавляющем большинстве случаев, больные с хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ) в хронической фазе, получали терапию по соответ-

ствующим протоколам амбулаторно [5, 44, 45, 46, 106]. В хронической фазе ХМПЗ присоединение пневмонии отметили только у 6 пациентов (2,6%) – 3 с ПМФ (5,6%), один с ИП (1%) и два с ХМЛ (3%). Во всех случаях пневмонии предшествовало переохлаждение и/или ОРЗ, лечение получали в условиях ЦРБ по месту жительства, и каких-либо задокументированных сведений об этих пневмониях получить не удалось. Как удалось уточнить из анамнеза, во всех случаях имел место типичный вариант течения пневмонии; легкое течение отмечено в 3-х случаях и в 3-х случаях – средней степени тяжести.

Острая стадия заболевания с развитием бластного криза (БК) констатирована у 30 больных ХМПЗ – у 8 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), 18 первичным миелофиброзом (ПМФ) и 4 пациента с истинной полицитемией (ИП). В 29 случаях бластный криз был диагностирован по миелоидному варианту, и у одного пациента с ХМЛ по лимфобластному.

Лечение миелоидного бластного криза проводилось по программам острых нелимфобластных лейкозов в т.ч. для старшей возрастной группы (малые дозы цитозара), лимобластного БК – по протоколу ОЛЛ-09, модифицированному в 2017 г. [5, 77]. Пациенты с ХМЛ получали т.ж. дазатиниб. Стадирование по шкале ECOG: статус 2 – 2, 3 – 18 и 4 – 10 пациентов. Средний возраст больных – $60 \pm 5,5$ лет. Мужчин – 8, женщин – 10.

Пневмонии в данной группе зарегистрированы у 18 пациентов (60%) в 18 случаях: 4 пациента с ХМЛ (50%), 12 с ПМФ (67%) и 2 с ИП (50%). Во всех случаях это были госпитальные пневмонии, в 4 случаях ранние и в 14 поздние. Статус пациентов на момент развития БК по шкале ECOG: 2 ст. – 1, 3 – 5 и 4 – 12 пациентов. Средний возраст $60 \pm 3,2$ г.

Коморбидная патология у пациентов с ХМПЗ, в острой фазе перенесших пневмонию, представлена в таблице 39. Наиболее часто регистрировали заболевания сердечно-сосудистой системы, ХОБЛ и патологию ЛОР-органов. Медиана количества заболеваний у одного пациента – 3, среднее значение общего счета CIRS – $6,9 \pm 3,2$ баллов.

Двусторонняя локализация воспалительного процесса отмечена у 9 пациентов, односторонняя – у 9 больных. Таблица 40.

Таблица 39

Сопутствующая патология у пациентов с ХМПЗ в острой фазе при осложнении пневмонией

| Сопутствующая нозология | Количество больных | Баллы по шкале CIRС | | | |
|---------------------------------------|--------------------|---------------------|----------|----------|----------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Болезни сердца | 12 | 4 | 5 | 2 | 1 |
| Сахарный диабет | 8 | 2 | 3 | 3 | - |
| ХОБЛ | 10 | 4 | 2 | 2 | 2 |
| Патология ЛОР-органов | 10 | 7 | 3 | - | - |
| Заболевания органов брюшной полости | 2 | 1 | 1 | - | - |
| Заболевания мочевыделительной системы | 5 | 2 | 1 | 2 | - |
| Артериальная гипертензия | 15 | 4 | 5 | 5 | 1 |
| Другая онкопатология | 2 | 1 | - | 1 | - |

Более выраженная инфильтрация на рентгенограммах (а в ряде случаев позже на аутопсии) у больных ХМПЗ отмечалась в левом легком, чаще в сочетании с левосторонним плевритом. На наш взгляд это объясняется значительным увеличением селезенки в терминальной стадии ХМПЗ, компрессией грудной клетки, увеличенной селезенкой, и снижением функциональной способности диафрагмы.

Таблица 40

Локализация пневмоний у пациентов с ХМПЗ (бластный криз)

| Локализация | Общее количество больных | Процент от общего числа |
|----------------------|--------------------------|-------------------------|
| Левое легкое | 5 | 27 |
| Верхн. доля | - | - |
| Ниж. доля | 5 | 28 |
| Правое легкое | 4 | 23 |
| Верхняя доля справа | 1 | 6 |
| Средняя доля справа | - | - |
| Ниж. доля справа | 3 | 17 |
| Двусторонняя | 9 | 50 |

Возбудителями НП при ХМПЗ были *Streptococcus pneumoniae* (4 случая), *Streptococcus viridans* (n=4), *Escherichia coli* (n=4), *Klebsiella pneumoniae* (n=3), *Staphylococcus aureus* (n=1), *Enterobacter spp* (n=2), *Proteus spp.* (n=1), как в моноинфекции, так и в ассоциации. Возбудитель не верифицирован в 5 случаях.

Таким образом, отмечается незначительное преобладание грамотрицательной флоры – 53% над грамположительной (47%).

Клиническое течение НП: классический типичный вариант – 4, скрытый вариант – 9 и малосимптомный – 5 пациентов (таблица 41). У всех диагностировано тяжелое течение пневмонии. У 10 пациентов пневмония развилась после проведения химиотерапии на фоне тяжелой нейтропении.

При скрытом варианте НП (n=9) преобладали клинические проявления терминальной стадии гемобластоза: у всех отмечалась лихорадка 37,5-40°C, болевой синдром в костях, значительно увеличенная селезенка вызывала компрессионный и болевой синдромы в брюшной и левой половине грудной клетки, кахексия, выраженный геморрагический синдром. У всех этих больных имел место компрессионный синдром в брюшной и левой половине грудной полости (рис. 23) с тяжелой одышкой, гидротораксом, гидроперикардом, левая половина грудной клетки отставала при дыхании. Ослабление дыхания и усиление голосового дрожания определяли в нижних долях обеих легких, при перкуссии диагностировали притупление легочного звука. У части больных крепитация и влажные мелкопузырчатые хрипы в легких, вследствие недостаточности кровообращения в терминальной стадии гемобластоза, выслушивались еще до присоединения пневмонии. На этом фоне клинические проявления воспалительного процесса в легких либо нивелировались, либо были слабо выражены, что затрудняло диагностику пневмонии до выполнения КТ и проведения бактериологических исследований.

При малосимптомном варианте НП на фоне нейтропении 4-й степени клинические проявления воспалительного процесса в легких были выражены слабо: над зоной поражения выслушивали только ослабленное или жесткое дыхание, до увеличения количества лейкоцитов выше $1 \times 10^9/\text{л}$ хрипы выслушать не представлялось возможным, ведущим клиническим проявлением была тяжелая ДН, интоксикация, лихорадка. Таким образом, особенностью малосимптомного варианта течения пневмонии в острой фазе ХМПЗ, как и у пациентов с ОЛ, на фоне агранулоцитоза, в отличие от пациентов с малосимптомным вари-

антом течения НП при негематологических заболеваниях, является лихорадка 38-40°C, резистентная к лечению до повышения уровня лейкоцитов более $1 \times 10^9/\text{л}$ (76% больных).

Таблица 41

**Характеристика клинических проявлений НП при ХМПЗ
(острая фаза) в зависимости от варианта течения (n = 18)**

| Признак | Типичный, n = 4 | Скрытый, n = 9 | Малосимптомный, n = 5 |
|---|---|------------------------------------|--|
| | абс. число; % от гр. | абс. число; % от гр. | абс. число; % от гр. |
| Наличие кашля: - да - нет | 4 (100%) 0 (0%) | 6 (67%) 3 (33%) | - 5 (60%) |
| Одышка - есть - нет | 4 (100%) - | 9 (100%) - | 5 (100%) - |
| Наличие и характеристика мокроты: - отсутствует - слизистая - слизисто-гнойная - гнойная - кровянистая | - 1 (25%) 1 (25%) 1 (25%) 1 (25%) | 9 (100%) - - - - | 5 (100%) - - - - |
| Изменение дыхания: - жесткое - ослабленное - везикулярное - жесткое/ослаб-е | 2 (50%) 2 (50%) - - | - 9 (100%) - - | 1 (20%) 2 (40%) 1 (20%) 1 (20%) |
| Наличие и характеристика хрипов: - сухие - влажные - сухие/влажные - нет | 1 (25%) 2 (50%) 1 (25%) - | - 4 (44%) 4 (44%) 1 (12%) | - - - 5 (100%) |
| Повышение температуры: - нет - 38 ⁰ и менее - 38 ⁰ и более | - - 4 (100%) | - - 9 (100%) | - - 5 (100%) |
| ЧДД: - 20 в мин. - более 20 в мин. | - 4 (100%) | - 9 (100%) | - 5 (100%) |
| Гипотония - да -нет | 1 (25%) 3 (75%) | 6 (67%) 3 (33%) | 2 (40%) 3 (60%) |

В лечении НП у больных с БК ХМПЗ придерживались национальных рекомендаций по лечению интеркуррентных инфекций у больных гемобластозами [47, 50, 52, 53, 77, 86]. Однако, с учетом того, что бластный криз – это терминальная стадия ХМПЗ у пациентов с длительным течением заболевания в хронической фазе, и клиника БК в большинстве случаев превалировала, ле-

тальный исход констатирован у 15 пациентов. У троих больных ХМЛ бластный криз был купирован, заболевание вернулось в хроническую фазу, в дальнейшем двоим из них была выполнена аллогенная трансплантация костного мозга.

Показатели клинического и биохимического анализов крови у больных ХМПЗ в острой фазе представлены в таблице 42.



Таким образом, пневмонии у больных ХМПЗ, при их современной терапии, в большинстве случаев развиваются в острой фазе заболевания, являются ее инфекционным осложнением, и летальный исход обусловлен в первую очередь прогрессированием гемобластоза

Рис. 28. Спленомегалия у больного ПМФ, в острой фазе.

При аутопсии у 15 больных была подтверждена бактериальная пневмония. Во всех случаях имела место нижнедолевая полисегментарная пневмония. Более обширное поражение отмечено в нижней доле левого легкого. У 10 пациентов (40%) воспалительные очаги локализовались в местах лейкоцитарной инфильтрации. В 8 случаях диагностирован экссудативный плеврит, в двух случаях левосторонний и в шести – двухсторонний.

Установлена связь следующих показателей с развитием пневмонии у больных в острой фазе ХМПЗ: статус 3-4 по шкале ECOG, нейтропения $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ более 7 дней (табл. 43).

Установлена связь с летальным исходом таких показателей как: статус 3-4 по шкале ECOG (ОШ=38, ДИ 3,7-395, χ^2 -3,7 – 395, $P=0,007$) и тяжесть состояния более 16 б. по шкале APACHE II (ОШ=16, ДИ – 2,6-93, χ^2 -8, $P=0,004$)

Таблица 42

Лабораторные показатели больных ХМПЗ в острой фазе при присоединении пневмонии

| Признак | Типичный вариант, n = 4 | Скрытый вариант. n =9 | Малосимптомный, n =5 |
|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|
| | абс. число; % от гр. | абс. число; % от гр. | абс. число; % от гр. |
| лейкоциты: | | | |
| - более $3 \times 10^9/\text{л}$ | 4 (100%) | 3 (33,3%) | - |
| - менее $3 \times 10^9/\text{л}$ | - | 1 (11,1%) | - |
| - менее $1 \times 10^9/\text{л}$ | - | 5 (55,6%) | 5 (100%) |
| нейтрофилы (кл/мкл): | | | |
| - более 2000 | 4 (100%) | 3 (33,3%) | - |
| - менее 2000 | - | 1 (11,1%) | - |
| - менее 500 | - | 3 (55,6%) | 5 (100%) |
| Тромбоциты: | | | |
| - более $80 \times 10^9/\text{л}$ | 2 (50%) | 2 (22,2%) | 2 (40%) |
| - менее $80 \times 10^9/\text{л}$ | 2 (50%) | 3 (33,3%) | 1 (20%) |
| - менее $50 \times 10^9/\text{л}$ | - | 3 (33,3%) | 1 (20%) |
| - менее $20 \times 10^9/\text{л}$ | - | 1 (11,1%) | 1 (20%) |
| Гемоглобин: | | | |
| - более 80 г/л | 4 (100%) | 3 (33,3%) | 3 (60%) |
| - менее 80 г/л | - | 3 (33,3%) | 2 (40%) |
| - менее 50 г/л | - | 3 (33,3%) | - |
| Креатинин | | | |
| - в норме | 4 (100%) | 2 (22,2) | 2 (40%) |
| -100 – 200 мкм/л: | - | 6 (66,6%) | 2 (40%) |
| - 200 мкм/л и более | - | 1 (11,1%) | 1 (20%) |
| Билирубин: - в норме. | 4 (100%) | 4 (44,4%) | 3 (60%) |
| - повышен | - | 5 (55,6%) | 2 (40%) |
| Общий белок | | | |
| - в норме | 2 (20%) | 4 (44,4%) | 1 (20%) |
| - снижен | 2 (20%) | 5 (55,6%) | 4 (80) |
| Трансаминазы | | | |
| - повышение | - | 9 (100%) | 5 (100%) |
| - в норме | 4 (100%) | 3 (33,3) | - |

Таблица 43

Факторы риска присоединения пневмонии в острой фазе ХМПЗ

| Признак | ОШ | ДИ | χ^2 | P |
|---|------|---------|----------|--------|
| 1 статус ECOG 3-4 | 17,2 | 1,8-164 | 6,3 | =0,013 |
| 2 Нейтропения $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ более 7 дней | 6,2 | 1,2-37 | 5 | =0,024 |
| 3 Поражение кишечника | 4,2 | 0,4-41 | 0,7 | =0,4 |
| 4 Снижение Hb <50 г/л | 1,3 | 0,1-17 | 0,14 | =0,7 |
| 5 Тромбоцитопения менее 50×10^9 + тяжелый геморрагический синдром | 1,4 | 0,2-9 | 0,13 | =0,7 |
| 6 Коморбидность 3-4 степени по шкале CIRS по заболеваниям систем: | | | | |
| сердечно - сосудистой | 3 | 0,3-32 | 0,2 | =0,6 |
| дыхательной | 2 | 0,2-29 | 0,33 | =0,5 |
| Эндокринной | 2 | 0,4-32 | 0,4 | =0,5 |
| Возраст старше 60 лет | 1,7 | 0,4-7 | 0,13 | =0,7 |

Примечание: В табл. ОШ – оценка шансов, ДИ – доверительный интервал, p – достоверность; 2. жирным выделены факторы риска

Заключение:

1. Пневмонии при ХМПЗ развиваются преимущественно в терминальной стадии гемобластоза. Все – нозокомиальные, т.к. пациенты по тяжести состояния получают лечение в условиях стационара, в большинстве случаев – поздние.

2. Установлена связь следующих показателей с развитием пневмонии у больных в острой фазе ХМПЗ: нейтропения $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ=6,2), статус 3-4 по шкале ECOG (ОШ=17,2).

3. В половине случаев имеет место двухсторонняя локализация воспалительного процесса с поражением нижних долей обеих легких.

4. Отмечается незначительное преобладание грамотрицательной флоры (53%) как возбудителей пневмонии над грамположительной.

5. В половине случаев имеет место скрытый вариант НП. Преобладают клинические проявления терминальной стадии гемобластоза: лихорадка, болевой синдром в костях, значительная спленомегалия, вызывающая компрессионный синдром в брюшной и левой половине грудной клетки, кахексия, выраженный геморрагический синдром. На этом фоне клинические проявления воспалительного процесса в легких либо нивелировались, либо были слабо выражены, что затрудняло диагностику пневмонии до выполнения КТ и проведения бактериологических исследований.

6. Малосимптомный вариант НП зарегистрирован в 5 случаях (28%). Он характеризовался незначительной физикальной симптоматикой над очагом поражения в легком при нейтропении менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$: выслушивали только ослабленное или жесткое дыхание, ведущим клиническим проявлением была тяжелая интоксикация, лихорадка.

7. Современная терапия ХМЛ с использованием ингибиторов тирозинкиназ, способствует купированию бластного криза. У этих пациентов прогноз благоприятный.

8. Летальный исход является следствием терминальной стадии гемобластоза, осложнением которого является пневмония.

3.6. Анализ чувствительности и резистентности к антибиотикам возбудителей пневмонии при гемобластозах

Анализ чувствительности и резистентности наиболее часто регистрируемых штаммов госпитальной флоры к применяемым в отделении гематологии АОКБ антибиотикам показал следующие результаты.

S.pneumoniae сохранил чувствительность к амоксициллину/клавуланату – в 98%, цефтриаксону (95%), цефотаксиму (90%), амикацину (73%). У *S. aureus* оказался чувствительным к амикацину (75%), ципрофлоксацину (65%), амоксициллину/клавуланату (80%), цефтриаксону 90%.

Klebsiella pneumoniae оказалась чувствительной к амикацину в 60%, меропенему – в 72%, цефоперазону/сульбактаму – в 75% случаев, и была устойчива к амоксициллину/клавуланату – в 70%, ципрофлоксацину – в 65% случаев.

Pseudomonas aeruginosa сохранила чувствительность к амикацину в 75%, меропенему в 68%, имипинему – 75%, дорипенему в 58%, цефоперазона/сульбактаму в 68% и оказалась устойчивой к амоксициллину/клавуланату в 85%, ципрофлоксацину – в 82%, цефтазидиму 70% случаев.

Acinetobacter показал чувствительность к меропенему – 100%, имипинему – 100%, к цефоперазону/сульбактаму – 55%, к амикацину - 65%.

E. coli сохранила чувствительность к имипинему (100%) и цефепиму (100%), цефоперазону/сульбактаму (65%). Была устойчива к амикацину 50%, ципрофлоксацину 60%.

При выборе антибактериальной терапии следует иметь в виду, что грамотрицательные микроорганизмы и их ассоциации преобладают в этиологии НП. А грамположительная флора (в большинстве случаев – *S. pneumoniae*) преобладает в этиологической структуре ВП. Это имеет решающее значение при назначении эмпирической антибактериальной терапии до верификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам.

С учетом факторов риска неблагоприятного исхода пневмоний при гемобластозах, этиологической структуры, чувствительности и резистентности возбудителей, до верификации причинного возбудителя или при невозможности

его верификации, при ПНП предпочтителен деэскалационный (комбинированный) подход к антибиотикотерапии. Лечение ВП и РНП в случае их типичного течения возможно в классическом эскалационном режиме. Во всех случаях скрытого или малосимптомного варианта течения пневмонии у онкогематологических больных необходимо проведение активной антибактериальной терапии в комбинированном (деэскалационном) режиме.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Целью исследования явилось изучение этиологии и клинических особенностей пневмонии у больных гемобластозами для определения факторов риска ее развития и неблагоприятного исхода. Были изучены и проанализированы амбулаторные карты и истории болезни 815 больных гемобластозами, которым проводилась программная химиотерапия в гематологическом отделении АОКБ (2750 госпитализаций) и/или находившихся на учете в гематологическом кабинете АОКП в 2012-2019 гг.

Пневмонии были зарегистрированы у 50 больных ОМЛ в 57 случаях и 30 больных ОЛЛ в 35 случаях (у ряда пациентов были диагностированы повторные ИЭ). Пневмонии находятся на четвертом месте в структуре ИЭ данных гемобластозов и регистрируются в 31% при ОМЛ и 27% при ОЛЛ, уступая ЛНГ, мукозиту, инфекциям Лор-органов, трахеи и бронхов. При ОЛ наибольшее количество пневмоний были диагностированы на этапе индукционной терапии, реже на этапе консолидации. При проведении поддерживающего лечения пневмонии у пациентов с ОЛ встречались очень редко. При проведении курсов индукции и консолидации ремиссии (в условиях стационара) развиваются нозокомиальные пневмонии (НП) (92,4%), в подавляющем большинстве случаев – поздние (87%) на фоне тяжелой нейтропении (менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$). Внебольничные пневмонии (ВП) при ОЛ регистрировали очень редко (7,6%). Большая частота НП и среди них ПНП объясняется тем, что индукционная и интенсивная консолидационная терапия ОЛ, приводящая к развитию многих осложнений, в т.ч. и агранулоцитоза, может проводиться только в условиях стационара, а нейтропения IV степени развивается позже 5-го дня от поступления пациента в стационар. Курсы поддерживающей терапии могут проводиться в амбулаторных условиях, и риск развития нейтропении IV ст. значительно ниже, этим объясняется небольшая частота ВП при ОЛ.

Статистический анализ показал, что факторами риска присоединения пневмонии при ОЛ являлись: длительность нейтропении $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ более 7

дней (ОШ=7,4), поражение кишечника (ОШ=4,2), коморбидность 3-4 по шкале CIRS по заболеваниям сердечно-сосудистой (ОШ=4,1) и дыхательной (ОШ=2,7) систем, тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$ и тяжелый геморрагический синдром (ОШ=2,3). Т.о., наше исследование подтвердило данные о том, что ведущими факторами риска развития пневмонии являются тяжесть и длительность нейтропении и поражение кишечника. Пациенты с наличием данных факторов риска нуждаются в динамическом КТ-исследовании легких с целью ранней диагностики воспалительного процесса.

Грамотрицательная микрофлора (*E. coli*, *K. pneumonia*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp*, *Acinetobacter*), как возбудитель пневмоний при ОЛ, преобладает (62,5% при ОМЛ и 59% при ОЛЛ) над грамположительной (37,5 и 41% соответственно). Грамположительная флора является возбудителем ВП и РНП; грамотрицательная – возбудителем ПНП. Отмечено большое количество ассоциаций возбудителей НП при ОЛ – 33% при ОМЛ и в 32% при ОЛЛ. При значительном количестве ИЭ возбудителя выделить не удалось (35% при ОМЛ и 34% при ОЛЛ). *S. pneumonia* как причинный возбудитель был верифицирован при ОЛ только в 16 случаях (17% от общего количества возбудителей) при ВП и РНП.

ПНП при ОЛ чаще имеют малосимптомный (54%) и скрытый (33%) варианты течения. Для ВП и РНП был характерен классический типичный вариант течения пневмонии (13%).

Малосимптомный вариант пневмонии был в первую очередь обусловлен агранулоцитозом после химиотерапии. Локальные проявления воспалительного очага в легких были выражены слабо на фоне нейтропении 4-й степени, и в то же время у большинства больных ведущим клиническим проявлением была тяжелая интоксикация, лихорадка. В 25 случаях пневмония дебютировала клиникой тяжелой дыхательной недостаточности (50%), в 10 случаях (20%) клиникой инфекционно-токсического шока. Непродуктивный кашель пациенты отмечали только в половине случаев. Стандартное рентгенологическое исследование часто давало негативный результат. Во всех случаях диагноз был поставлен после выполнения КТ органов грудной полости. Для этого варианта НП харак-

терна плохая эффективность антибактериальной терапии до увеличения числа лейкоцитов более $1 \times 10^9/\text{л}$. При повышении количества лейкоцитов и нейтрофилов у большинства пациентов отмечалось улучшение самочувствия, уменьшение интоксикации и лихорадки, но в то же время появлялась классическая физикальная картина пневмонии (кашель с отделением гнойной мокроты, жестким дыханием при аускультации, разнокалиберными влажными хрипами и т.д.), определялась инфильтрация при стандартном рентгенологическом исследовании. Особенностью малосимптомного варианта течения пневмонии при ОЛ на фоне агранулоцитоза, в отличие от пациентов с малосимптомным вариантом течения НП при негематологических заболеваниях, была длительная изнуряющая лихорадка 38-40°C, резистентная до повышения лейкоцитов более $1 \times 10^9/\text{л}$ (76% больных). При другой соматической патологии малосимптомный вариант НП характеризовался субфебрильной температурой тела или отсутствием температурной реакции.

Особенности ПНП в период нейтропении IV стадии обусловлены значительным снижением количества нейтрофилов, в результате чего в легких не образуется плотный инфильтрат, который при достаточном количестве гранулоцитов должен формировать классическую физикальную и рентгенологическую картину воспаления. Поэтому легочные проявления пневмонии у таких больных выражены очень слабо или вообще отсутствуют. После увеличения количества нейтрофилов, в легких формируются очаги воспалительной клеточной реакции, и, соответственно, появляется классическая аускультативная и рентгенологическая картина пневмонии. Но в то же время купируется лихорадка, уменьшаются признаки интоксикации и улучшается самочувствие больного. При тяжелой нейтропении пневмония имеет тяжелое и затяжное течение.

Часто также регистрировали скрытый вариант НП, когда клинические проявления острого лейкоза и/или агранулоцитоза преобладали над клиникой пневмонии и в дебюте нивелировали («скрывали») ее симптомы. Кроме нейтропении IV ст., развитию этого варианта пневмонии способствовали тяжелый геморрагический (73%) и анемический (60%) синдромы, нейрорлейкемия

(27%), лейкоэмическая инфильтрация внутренних органов (30,3%), некротическая энтеропатия (30,3%), токсический гепатит (27%), на фоне гемобластоза и его терапии отмечены декомпенсация сахарного диабета (10%), ХОБЛ (27%), сердечно-сосудистой патологии (13%). Особенностью скрытого варианта НП при ОЛ, явилось большое количество пациентов (66,7%) у которых специфическая лихорадка, как проявление гемобластоза, была зарегистрирована до присоединения пневмонии. У негематологических больных со скрытым вариантом НП специфическая лихорадка регистрировалась редко, только при наличии другой онкопатологии. В связи с вышеперечисленными факторами, встречались затруднения в диагностике пневмонии в первые 1-3 суток от ее присоединения, поскольку при сочетанной тяжелой патологии и агранулоцитозе симптомы пневмонии могли оставаться «незамеченными». Во всех случаях диагностике пневмонии помогло КТ-исследование.

По нашему мнению при миелотоксическом агранулоцитозе не имеет смысла традиционное рентгенологическое исследование, т.к. его результаты очень часто неинформативны. При наличии лихорадки у больных гемобластозами с тяжелой нейтропенией следует сразу выполнять КТ легких независимо от аускультативной картины.

Факторами риска летального исхода пневмоний при гемобластозах традиционно считаются такие их осложнения, как сепсис, бактериемия, септический шок, ОДН, длительное нахождение на ИВЛ. [28, 30, 39]. Полностью соглашаясь с данными постулатами, мы провели оценку связи летального исхода при ОЛ с дополнительным рядом факторов, предшествующих развитию пневмонии и присоединившихся на ее фоне. Среди предикторов неблагоприятного прогноза выделили 3 группы факторов – обусловленные самим ОЛ, специфических для пневмонии и характерных для самого пациента.

Факторы риска связанные с ОЛ это – статус 3-4 по шкале ECOG, рецидив, длительность тяжелой нейтропении более 10 дней, скрытый вариант течения пневмонии, тяжелый геморрагический синдром. Скрытый вариант течения пневмонии мы отнесли в эту группу, поскольку именно сам гемобластоз или его

осложнения, превалирующие над симптомами пневмонии, являются причиной тяжелого состояния пациента, развития пневмонии и особенностей ее течения. Пациенты с наличием этих предикторов должны быть включены в группу высокого риска летального исхода пневмонии, и им необходимо проводить активную антибактериальную терапию в деэскалационном режиме.

Факторы неблагоприятного прогноза, специфичные для воспалительного процесса в легких, это: *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* как причинные возбудители, объем поражения легких, тяжесть состояния по шкале APACHE. Факторы неблагоприятного прогноза, характерные для пациента – это его возраст и коморбидность.

Таким образом, ведущее значение имеет тяжесть состояния самого больного с ОЛ – статус по шкале ECOG, рецидив заболевания. У курабельных больных исход пневмонии в большинстве случаев был благоприятным.

Одним из неблагоприятных прогностических факторов явилась длительность нейтропении $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ более 10 дней, поэтому в течение этого времени необходимо повысить уровень гранулоцитов с использованием ГКСФ.

Пневмонии – одна из наиболее распространенных и тяжелых интеркуррентных инфекций при ХЛЛ – 39%. Заболеваемость пневмониями увеличивается в процессе опухолевой прогрессии. Наибольшая заболеваемость была отмечена у пациентов в стадии С (J, Binet et al., 1981) с рецидивами, резистентных к ранее проводимой терапии. Очень редко пневмонии регистрировали в стадии А. При ХЛЛ диагностировали как нозокомиальные – 47% (из них РНП – 25% и ПНП – 75%), так и внебольничные (53%) пневмонии, что в первую очередь обусловлено тяжелым иммунодефицитом, прежде всего гипогаммаглобулинемией при этом заболевании. Больше количество НП зарегистрировано у пациентов с синдромом Рихтера, получающих лечение по протоколам злокачественных лимфом (67% от всех пациентов с этим синдромом), а также больных в терминальной стадии ХЛЛ, получавших паллиативную терапию (75% от данной когорты). Реже НП регистрировали в группах пациентов, проходивших лечение по протоколам с включением ритуксимаба, флударабина, циклофосфана

– RFC (22% от всех пролеченных по этому протоколу), FC (22%); реже с использованием ритуксимаба и бендамустина (6,7%). Все эти препараты могут воздействовать на разные звенья иммунной системы, усугубляя иммунодефицит [105].

Риск присоединения пневмонии при ХЛЛ был связан со следующими факторами: тяжелая гипогаммаглобулинемия (ОШ=12,7), статус 3-4 по шкале ECOG (ОШ=4,5), стадия С по классификации Binet et al, 1981 (ОШ=3,3), рецидив заболевания (ОШ=2,2). Т.о., тяжесть состояния пациента по основному заболеванию на последних этапах опухолевой прогрессии играет ведущую роль при осложнении гемобластоza пневмонией. Пациентам с наличием этих факторов должно проводиться динамическое КТ-исследование легких для своевременной диагностики НП.

Для РНП и части ПНП был характерен типичный вариант воспалительного процесса в легких (42,5 %). При ПНП часто регистрировали скрытый и малосимптомный варианты.

Скрытый вариант НП при ХЛЛ встречался в 25% всех НП. Этот вариант течения воспалительного процесса был характерен для пациентов в терминальной стадии ХЛЛ, в т.ч. с трансформацией в синдром Рихтера. Клиника терминальной стадии ХЛЛ (генерализованная лимфаденопатия – 100%, гепатоспленомегалия – 100%, специфический лимфопролиферативный плеврит – 50%, компрессионный синдром – 100%, кахексия – 100%, анорексия – 100%, геморрагический синдром – 50% и др.) преобладала и нивелировала проявления НП в дебюте воспалительного процесса. При этом признаки интоксикации, т.н. В-симптомы (лихорадка, кахексия, анорексия), были отмечены у этих пациентов (100%) задолго до присоединения воспалительного очага в легких. Таким образом, как и при ОЛ, при ХЛЛ отличительной особенностью скрытого варианта НП явилась специфическая лихорадка, диагностированная у таких пациентов до присоединения пневмонии.

Скрытый вариант пневмонии был также зарегистрирован у больных ХЛЛ с обострением сердечно-сосудистой патологии при коморбидности 3-4 ст.

(30%), влажные хрипы в нижних отделах легких, в ряде случаев непродуктивный кашель у них были проявлениями недостаточности кровообращения по малому кругу и регистрировались ранее присоединения воспалительного инфильтрата. Скрытый вариант течения НП был отмечен при обострении ХОБЛ (20%) – наличие бронхообструктивного синдрома, на фоне которого сложно было отметить изменение аускультативной картины в легких. Таким образом, кроме тяжелого течения гемобластоза, в развитии этого варианта пневмонии играет роль также обострение на фоне гемобластоза и его лечения коморбидной патологии.

Малосимптомный вариант течения НП зарегистрирован в 32,5% НП. Он характеризовался отсутствием кашля или непродуктивным кашлем, ослабленным/везикулярным дыханием, субфебрильной температурой тела или отсутствием температурной реакции в дебюте пневмонии, выраженными явлениями ДН и интоксикации, отсутствием или сомнительными данными при объективном обследовании и стандартной рентгенографии. В 8 случаях малосимптомный вариант НП дебютировал инфекционно-токсическим шоком (61%). Диагноз был верифицирован после проведения КТ. Развитие малосимптомного варианта НП мы связываем с нейтропенией, использованием цитостатической и гормональной (при АИГА, и лечении синдрома Рихтера) терапии, влияющей на реактивность организма, и пожилым возрастом больных ХЛЛ.

При ХЛЛ грамотрицательная флора (56%) как возбудители НП незначительно преобладала над грамположительной (44%). В 32,5% НП возбудители диагностированы в моноинфекции, в 35% в ассоциации микроорганизмов. Установить возбудителя не удалось в 13 случаях (32,5%).

ВП были зарегистрированы в 53% при ХЛЛ. Их диагностировали в интервалах между циклами при проведении индукционной терапии, при проведении поддерживающей терапии ритуксимабом в течение последующих 2 лет после окончания курсового лечения и достижения ПР, в терминальной стадии гемобластоза при терапии синдрома Рихтера по программам злокачественных лимфом в перерывах между циклами или при проведении паллиативной тера-

пии по месту жительства. ВП была зарегистрирована только у одного пациента получавшего амбулаторно ибрутиниб. Очень редко ВП регистрировали у больных в стадии А (не нуждающихся в цитостатической терапии) и при длительной ПР без поддерживающей терапии (22% от всех ВП). В 78% случаях был диагностирован классический, типичный вариант ВП. Только в 13% случаев в терминальной стадии ХЛЛ, у больных, получавших паллиативную терапию в амбулаторных условиях, был зарегистрирован скрытый вариант ВП, в 9% в перерывах между циклами курсового лечения – малосимптомный вариант.

При ВП грамположительная флора (75%) значительно преобладала над грамотрицательной (25%). Наиболее распространенным возбудителем был *Streptococcus pneumoniae*. В 31% имела место моноинфекция, в 20% ассоциации микроорганизмов. В 49% случаях возбудитель не был верифицирован.

При ХЛЛ также можно выделить три группы предикторов неблагоприятного прогноза – связанные с гемобластозом, обусловленные пневмонией и характерные для самого пациента. В первую группу отнесли: скрытый вариант воспалительного процесса, позднюю стадию опухолевой прогрессии, тяжесть состояния пациента по основному заболеванию, тяжелые гипогаммаглобулинемию и геморрагический синдром. Таким образом, ведущую роль в исходе пневмонии играет тяжесть состояния самого пациента на поздних этапах опухолевой прогрессии. Больным ХЛЛ с наличием данных факторов риска должна проводиться антибактериальная терапия в деэскалационном режиме.

Во вторую группу отнесли тяжесть состояния более 16 б. по шкале APACHE II (9,8), причинные возбудители пневмонии и большой объем поражения легких. В третью – наличие тяжелой коморбидности и пожилой возраст пациента.

В специализированных гематологических стационарах, где находятся больные с выраженной иммуносупрессией, часто вспыхивают внутрибольничные инфекции, к которым пациенты с ХЛЛ очень чувствительны. В проведенном исследовании пневмонии развивались после проведения программного лечения по протоколам RFC (22%), FC (22%) или (реже) RB (6,7%). Пациенты,

принимавшие ингибиторы тирозинкиназы Брутона или венетоклакс, получали терапию амбулаторно и пневмонию у них диагностировали только в одном случае. Это говорит о том, что при ХЛЛ по возможности необходимо проводить лечение в амбулаторных условиях, чтоб избежать контакта с внутрибольничной инфекцией. Также предпочтительнее лечение ингибиторами тирозинкиназы Брутона и венетоклаксом, кроме лучшего клинического эффекта, гораздо меньший риск развития инфекционных осложнений. При необходимости госпитализации для проведения курса программной терапии, койко-день по возможности должен быть минимальным, с учетом большого количества случаев присоединения ПНП.

Тяжелая (клинически значимая) гипогаммаглобулинемия является фактором риска развития и летального исхода при ХЛЛ, поэтому при снижении уровня IgG менее 5 г/л в сочетании со снижением IgA и IgM и рецидивирующих интеркуррентных инфекциях, таким больным показана заместительная терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов.

S. pneumoniae является причинным возбудителем НП в 34% (14 случаев), ВП в 66% (21 случай), и в 48% случаев от общего количества возбудителей пневмонии при ХЛЛ. Это говорит о необходимости вакцинации таких пациентов пневмококковой вакциной.

Пневмонии – одна из наиболее распространенных интеркуррентных инфекций при ММ (26%). Пневмонии чаще присоединялись у пациентов при наличии ХБП 3Б-5 ст (69%) и/или с ограничением движений вследствие остеодеструктивного процесса, резистентных к химиотерапии. У больных на ранних стадиях ММ пневмонии не регистрировали. Риск присоединения пневмонии был обусловлен следующими факторами: ХБП 3Б-5 ст (ОШ=10), статус 3-4 по шкале ECOG (ОШ=2,9), рецидив ММ (ОШ=2,9), т.е. ведущими причинами присоединения пневмонии была тяжесть состояния пациентов на последних стадиях опухолевой прогрессии.

Нозокомиальные пневмонии диагностировали при ММ в 54% (из них РНП – 25%, ПНП – 75%), внебольничные пневмонии в 46%. При ММ грамот-

рицательная флора (70%) в качестве причинного возбудителя преобладала над грамположительной (30%) при НП. Грамотрицательная микрофлора являлась причинным возбудителем в большинстве случаев ПНП, при РНП диагностирован *S. pneumonia*. Грамположительная флора преобладала при ВП (76%).

Streptococcus pneumonia являлся причинным возбудителем в 6 случаях (25%) при НП и в 12 случаях (67%) при ВП; в общей сложности в 43% от всех возбудителей пневмоний при ММ, что делает обоснованным проведение вакцинации пневмококковой вакциной этих пациентов.

РНП и ВП при ММ в большинстве случаев имели типичное течение. ПНП – скрытый или малосимптомный варианты.

При осложнении ММ почечной недостаточностью и значительной деформации ребер, грудины и грудного отдела позвоночника, ведущими были клинические проявления уремии и костномозгового синдрома. У таких больных имел место скрытый вариант ПНП. Лихорадка присоединялась на фоне уже имевших место болевого синдрома в костях грудной клетки, сильной слабости, сухости кожного покрова и склер, артериальной гипертензии, тахикардии, тошноты, рвоты, анорексии. Гипертермии не отмечено у трети больных. Менее чем у половины больных ММ, при осложнении ХПН, регистрировали кашель и отделение мокроты. Из-за лёгочных проявлений уремии (жесткое дыхание, влажные хрипы в нижних отделах лёгких, гидроторакс) в такой ситуации не всегда удавалось выслушать характерную для воспалительного процесса в легких аускультативную картину. Ускорение СОЭ – характерный признак для большинства больных ММ при парапротеинемии, поэтому при диагностике пневмонии на данный показатель не следует ориентироваться. У больных ММ с остеодеструктивным процессом позвоночника и ребер при ограничении подвижности, а так в случае развития ХБП 5 ст. в нижних отделах лёгких выслушивали влажные хрипы, как проявление недостаточности кровообращения по малому кругу. Наличие жидкости в плевральной полости у больных ММ в ШБ стадии также меняло аускультативную картину в легких и затрудняло диагностику воспалительного процесса. Декомпенсация сердечно-сосудистой патоло-

гии при ММ, недостаточность кровообращения по малому кругу также имели свою характерную аускультативную картину в легких. Вследствие вышеперечисленных факторов при ММ, физикальная картина присоединившейся пневмонии часто была малоинформативна или неинформативна. Боль в костях грудной клетки у пациентов с ММ при наличии деструкций грудины, рёбер и позвоночника присутствует всегда, что также обуславливает трудности диагностики пневмонии в первые несколько суток. У пациентов со скрытым течением НП диагностировать воспалительный процесс в легких удалось только при проведении КТ.

В 35% случаев ПНП протекала в малосимптомном варианте, когда повышение температуры на протяжении нескольких суток было единственным проявлением воспалительного очага. Данный вариант пневмонии был зарегистрирован у пациентов с нейтропенией, после проведения программной терапии. Малосимптомный вариант пневмонии характеризовался отсутствием кашля или непродуктивным кашлем, ослабленным/везикулярным дыханием, субфебрильной температурой тела или лихорадкой более 38°C (при агранулоцитозе, 57%) в дебюте пневмонии, выраженными явлениями ДН и интоксикации, отсутствием или сомнительными данными при объективном обследовании и стандартной рентгенографии. В 5 случаях малосимптомный вариант НП дебютировал инфекционно-токсическим шоком. Диагноз всем пациентам был установлен после проведения КТ. Развитие малосимптомного варианта НП мы связываем с тяжелой нейтропенией, почечной недостаточностью и применением цитостатической и гормональной терапии.

На основании проведенного статистического анализа, при ММ также определили 3 группы причинных факторов неблагоприятного прогноза пневмонии: 1-я – обусловленные гемобластозом (статус 3-4 по шкале ECOG, рецидив заболевания, скрытый вариант течения НП), 2-я – характерные для воспалительного процесса (ассоциация причинных возбудителей, тяжесть состояния по шкале APACHE II, двусторонняя локализация воспалительного процесса), 3-я – характерные для самого пациента (высокая степень коморбидности). Т.о.,

как и при других гемобластозах, важные причины неблагоприятного исхода пневмонии при ММ – тяжесть состояния пациента в связи с основным заболеванием.

С учетом большого количества НП у больных ММ на поздних этапах опухолевой прогрессии, для повышения безопасности лечения пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной ММ, оправдан их перевод со схем, где используется парентеральное введение препаратов на полностью пероральные комбинации, которые при отсутствии необходимости круглосуточного наблюдения за пациентом, могут проводиться амбулаторно. Схема IRd (иксозомиб, ревлимид) представляется в данной ситуации оптимальным выбором для пациентов с рецидивом ММ и/или высоким цитогенетическим риском, включая t(4;14) и/или del(17p), после 1-2 линии терапии бортезомибсодержащими протоколами.

В хронической фазе ХМПЗ пневмонии диагностировали крайне редко – 6 пациентов (2,6%): 3 с ПМФ (5,6%), один с ИП (1%) и два с ХМЛ (3%).

Пневмонии при ХМПЗ развиваются преимущественно в терминальной стадии гемобластоза при наличии БК, у 18 пациентов (60%) в 18 случаях: 4 пациента с ХМЛ (50%), 12 с ПМФ (67%) и 2 с ИП (50%). Все пневмонии – нозокомиальные, т.к. пациенты по тяжести состояния получают лечение в условиях стационара, в большинстве случаев – поздние. Установлена связь следующих показателей с развитием пневмонии у больных в острой фазе ХМПЗ: статус 3-4 по шкале ECOG (ОШ=17,2), нейтропения $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ=6,2).

Отмечается незначительное преобладание грамотрицательной флоры (53%) как возбудителей пневмонии над грамположительной.

В половине случаев имел место скрытый вариант НП. Преобладали клинические проявления терминальной стадии гемобластоза: лихорадка, болевой синдром в костях, значительная спленомегалия, вызывающая компрессионный синдром в брюшной и левой половине грудной клетки, кахексия, выраженный геморрагический синдром. На этом фоне клинические проявления воспалительного процесса в легких либо нивелировались, либо были слабо выражены,

что затрудняло диагностику пневмонии до выполнения КТ и проведения бактериологических исследований. Т.о, как и при ОЛ, у большинства больных в острой фазе ХМПЗ специфическая лихорадка появлялась задолго до присоединения воспалительного процесса, что отличало скрытый вариант НП у больных гемобластозами от аналогичного варианта при неопухолевых заболеваниях.

Малосимптомный вариант НП в острую фазу ХМПЗ был зарегистрирован в 28%. Он характеризовался незначительной физикальной симптоматикой над очагом поражения в легком при нейтропении менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$: выслушивали только ослабленное или жесткое дыхание, ведущим клиническим проявлением была тяжелая интоксикация. Особенностью НП при агранулоцитозе так же была высокая резистентная лихорадка, сохранявшаяся до повышения уровня лейкоцитов более $1 \times 10^9/\text{л}$.

Современная терапия ХМЛ с использованием ингибиторов тирозинкиназ, способствует купированию бластного криза. У этих пациентов прогноз благоприятный. При бластном кризе ПМФ и ИП прогноз неблагоприятный. Летальный исход в острую фазу ХМПЗ является следствием терминальной стадии гемобластоза, осложнением которого является пневмония и тяжесть пневмонии.

При типичном варианте пневмонии у больных гемобластозами отмечалась замедленная динамика многих клинических, лабораторных и рентгенологических симптомов воспалительного процесса в легких, по сравнению с типичным течением пневмонии при неопухолевых заболеваниях; при скрытом и малосимптомном вариантах – затяжная динамика всех или большинства симптомов. При скрытом варианте отмечено большое количество пневмоний с летальным исходом. С учетом этого, а также этиологической структуры, чувствительности и резистентности возбудителей пневмоний у больных гемобластозами, до верификации возбудителя или при невозможности его верификации, при ПНП предпочтителен деэскалационный подход к антибиотикотерапии, особенно при наличии факторов риска летального исхода. Лечение ВП и РНП возможно в эскалационном режиме.

ВЫВОДЫ

1. Пневмонии при проведении программной терапии ОЛ занимают 4-е место в структуре их инфекционных осложнений (31% при ОМЛ и 27% при ОЛЛ). В 92,4% это НП (в 87% ПНП), присоединяющиеся на этапах индукции, консолидации и паллиативной терапии. ВП и РНП при ОЛ регистрируются редко (7,6% и 5,4%). Факторами риска осложнения ОЛ пневмонией являются длительность нейтропении $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ более 7 дней (ОШ=7,4), поражение кишечника (ОШ=4,2), коморбидность 3-4 по шкале CIRS по заболеваниям сердечно-сосудистой (ОШ=4,1) и дыхательной (ОШ=2,7) систем, тяжелый геморрагический синдром (ОШ=2,3).

2. Пневмонии находятся на 2-м месте в структуре инфекционных осложнений ХЛЛ (39%). Заболеваемость пневмониями увеличивается в процессе опухолевой прогрессии. Диагностируются как НП – 47% (из них РНП – 25%, ПНП – 75%), так и ВП – 53%. Заболеваемость пневмониями при ХЛЛ наблюдается на всех этапах программной терапии, чаще при проведении индукции ремиссии (36,7%) и паллиативной терапии (67%). Факторами риска развития пневмонии являются гипогаммаглобулинемия (ОШ=12,7), статус 3-4 по шкале ECOG (ОШ=4,5), стадия С по классификации J. Binet et all (ОШ=3,3), рецидив заболевания (ОШ=2,2).

3. Пневмонии занимают 2-е место в структуре инфекционных осложнений ММ (26%). В 54% случаях диагностировали НП (из них РНП – 25% и ПНП – 75%), ВП – в 46% случаев. Факторами риска развития пневмонии являются: ХБП 3Б - 5 ст (ОШ=10), статус 3-4 по шкале ECOG (ОШ=2,9), рецидив ММ (ОШ=2,9).

4. При ХМПЗ в хронической фазе пневмонии развиваются очень редко (2,6%) – ХМЛ (3%), ПМФ (5,6%), ИП (1%). В острой фазе ХМПЗ (бластный криз) пневмонии являются самым распространенным инфекционным осложнением (60%): ХМЛ – 50%, ПМФ – 67%, ИП – 50%; все госпитальные. Факторами

риска присоединения пневмонии являются: статус 3-4 по шкале ECOG (ОШ=17,2), нейтропения $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ более 7 дней (ОШ=6,2).

5. При ПНП у больных гемобластозами преобладают грамотрицательные возбудители (*E. coli*, *K. pneumonia*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp*, *Acinetobacter*), широко распространены ассоциации микроорганизмов. При ВП и РНП преобладает грамположительная флора, в большинстве случаев – *S. Pneumonia*.

6. При гемобластозах ПНП часто имеют скрытый вариант течения, когда клинические проявления гемобластоза, его осложнений или обострившейся сопутствующей патологии превалируют над симптомами пневмонии, и в малосимптомный вариант с минимальными физикальными признаками легочного инфильтрата, тяжелыми внелегочными осложнениями и ДН: при ОЛ – 33% и 54%; ХЛЛ – 20% и 32,5%; ММ – 40% и 35%, лимфомах с лейкоемизацией – 28% и 36%, ХМПЗ в острой фазе – 50% и 28%. Скрытый и малосимптомный варианты пневмонии при каждом гемобластозе имеют свои особенности. Для ВП и РНП характерен типичный вариант течения пневмонии.

7. Факторами риска летального исхода пневмонии, связанными с гемобластозами, являются: статус 3-4 по шкале ECOG, тяжелый геморрагический синдром, скрытый вариант течения пневмонии, при ОЛ – наличие рецидива, длительность нейтропении $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ более 10 дней, при ХЛЛ – тяжелая гипогаммаглобулинемия, установлена взаимосвязь спектра факторов риска с формой гемобластоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больные гемобластозами в процессе программной терапии, при наличии факторов риска развития пневмонии, нуждаются в динамическом КТ-исследовании легких с целью ранней диагностики воспалительного процесса.

2. У онкогематологических больных, при использовании традиционных прогностических шкал пневмонии, следует учитывать не только наличие самого гемобластоза, но и соматический статус пациента по шкале ECOG, наличие тяжелого геморрагического синдрома, скрытый вариант течения пневмонии, при ОЛ – наличие рецидива, тяжесть и длительность нейтропении, при ХЛЛ – тяжесть гипогаммаглобулинемии.

3. Пациентам с гемобластозами, при наличии факторов риска летального исхода вследствие присоединения пневмонии, необходимо проведение активной антибактериальной терапии в комбинированном (деэскалационном) режиме.

4. С учетом большого количества ПНП, пациентам с ХЛПЗ, при отсутствии необходимости круглосуточного наблюдения, программную терапию лучше проводить в условиях дневного стационара, поскольку в специализированных круглосуточных стационарах, где находятся больные с выраженной иммуносупрессией, часто вспыхивают внутрибольничные инфекции, к которым они очень чувствительны. При необходимости госпитализации для проведения курса программной терапии, койко-день по возможности должен быть минимальным.

5. Тяжелая гипогаммаглобулинемия является фактором риска развития и летального исхода пневмонии при ХЛЛ, поэтому при снижении уровня IgG менее 5 г/л в сочетании со снижением IgA и/или IgM и рецидивирующих интеркуррентных инфекциях, таким больным показана заместительная терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров, А.Е. Настоящая и будущая этиологическая терапия бактериальной пневмонии / А.Е. Абатуров, Т.А. Крючко // В помощь педиатру. – 2017. – Т.12, №4. – С. 491-497.
2. Абдулкадыров, К.М. Патогенетические механизмы возникновения инфекционных осложнений при хроническом миелолейкозе / К.М. Абдулкадыров, С.А. Гусева // Гематология и трансфузиология. – 1993. – №8. – С. 11-15.
3. Абдулкадыров, К.М. Хронический миелолейкоз / К.М. Абдулкадыров, С.С. Бессмельцев, О.А. Руковицин. – СПб.: «Специальная литература», 1998. – 463 с.
4. Азовскова, О.В. Микробиологические особенности летальных пневмоний в Смоленске / О.В. Азовскова, Е.А. Федосов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №1. – С. 57-62.
5. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в 2-х т. / под ред. В.Г. Савченко. – М.: Издательский дом "Практика", 2018.
6. Алексеев, Г.А. Миеломная болезнь / Г.А. Алексеев, Н.Е. Андреева. – М.: Медицина, 1966. – 245 с.
7. Алексеева, Т.Р. Возможности лучевой диагностики поражения легких у онкогематологических больных / Т.Р. Алексеева // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск, 2004. – С. 336.
8. Алексеева, Т.Р. Дифференциальная диагностика опухолей и диссеминированных процессов легких: дис. д-ра. мед. наук: 14.00.14 / Алексеева Тамара Рубеновна. – М., 2006. – 239 с.
9. Бакиров, А.Б. Комплексная иммунохимиотерапия инфекционных осложнений у больных хроническим лимфолейкозом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Бакиров Ахат Бариевич. – Челябинск, 1996. – 39 с.
10. Бессмельцев, С.С. Множественная миелома: рук. для врачей / С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров. – М.: МК, 2016. – 504 с.

11. Белобородов, В.Б. Нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ: антибактериальная терапия короткими курсами / В.Б. Белобородов, В.А. Синикин // *Consilium medicum*. – 2017. – Т.19, №3. – С. 73-78.

12. Брякотина, Е.В. Инфекции дыхательных путей у больных гемобластозами. Особенности этиологии клинической картины и факторы прогноза : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Брякотина Елена Владимировна. – Новосибирск. 2004. – 126 с.

13. Виноградова, М.А. Инфекционные осложнения у больных апластической анемией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.29 / Виноградова Мария Алексеевна. – М., 2009. – 26 с.

14. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. – М., 2019. – 97 с.

15. Войно-Ясенецкая, О.В. Легочно-альвеолярный парапротеиноз у больных миеломной болезнью / О.В. Войно-Ясенецкая // *Проблемы гематологии*. – 1975. – №10. – С. 32-35.

16. Войно-Ясенецкая, О.В. Актуальные вопросы клинической морфологии миеломной болезни: дис. ... канд. мед. наук / Войно-Ясенецкая Ольга Валентиновна. – М., 1976. – 192 с.

17. Войцеховский, В.В. Клинико-функциональные особенности неспецифических заболеваний легких у больных хроническим лимфолейкозом: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.43, 14.00.05 / Войцеховский Валерий Владимирович. – Благовещенск, 1999. – 19 с.

18. Войцеховский, В.В. Клинические и морфо-функциональные особенности заболеваний бронхолегочной системы при хроническом лимфолейкозе и множественной миеломе: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.43, 14.00.05 / Войцеховский Валерий Владимирович. – Благовещенск, 2009. – 300 с.

19. Войцеховский, В.В. 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. – С. 27-30.

20. Войцеховский, В.В. Анализ инфекционных осложнений гемобластозов в Амурской области / В.В. Войцеховский, А.В. Груздова, Е.А. Филатова [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – №46. – С. 64-68.

21. Войцеховский, В.В. Поражение бронхолегочной системы у больных хроническими гемобластозами / В.В. Войцеховский, Т.В. Заболотских, А.А. Григоренко, Е.А. Филатова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – №69. – С. 25-35.

22. Войцеховский, В.В. Бронхолегочные осложнения хронических лейкозов / В.В. Войцеховский, Т.В. Заболотских, А.А. Григоренко, Е.А. Филатова. – Благовещенск: Издательство ДальГАУ, 2019. – 165 с.

23. Войцеховский, В.В. Особенности коморбидности множественной миеломы и хронической обструктивной болезни легких / В.В. Войцеховский, Т.В. Заболотских, А.А. Григоренко // Амурский медицинский журнал. – 2020. – Т. 30, №2. – С. 7-12.

24. Волкова, М.А. Амбулаторное лечение и диспансеризация больных хроническими лейкозами / М.А. Волкова. – М.: Медицина, 1979. – 216 с.

25. Волкова, М.А. Хронический миелолейкоз: вчера, сегодня, завтра. К 165-летию первого описания / М.А. Волкова // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2010. – Т.3, №4. – С. 317-326.

26. Воробьев, А.И. Опухоли лимфатической системы / А.И. Воробьев, А.М. Кременецкая, Д.В. Харазишвили // Гематология и трансфузиология. – 2000. – №9. – С. 3-14.

27. Галстян, Г.М. Поражения легких при острой дыхательной недостаточности у больных с депрессиями кроветворения / Г.М. Галстян, В.М. Городецкий, Л.Н. Готман [и др.] // Терапевтический архив. – 2002. – №4. – С. 25-35.

28. Галстян, Г.М. Септический шок и острая дыхательная недостаточность в гематологической клинике: атореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.29, 14.00.37 / Галстян Геннадий Мартинович. – М., 2003. – 48. с.

29. Галстян, Г.М. Биопсия легкого в диагностике причин поражения легких у больных гемобластозами / Г.М. Галстян, Е.Н. Гласко, В.М. Городецкий [и др.] // Терапевтический архив. – 2003. – Т. 78, №10. – С. 57-64.

30. Галстян, Г.М. Химиотерапия опухолевых заболеваний системы крови у больных острой дыхательной недостаточностью / Г.М. Галстян, С.А. Кесельман, В.М. Городецкий [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2010. – Т. 3, №1. – С. 30-41.

31. Галстян, Г.М. Этиология нозокомиальных пневмоний у 82 онкогематологических больных в отделении реанимации и интенсивной терапии / Г.М. Галстян, Г.А. Клясова, С.А. Картыш [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – №3. – С. 231-240.

32. Гематология: национальное рук. / под ред. О.А. Рукавицына. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 778 с.

33. Григоренко, А.А. Морфология бронхолегочной системы при хроническом лимфолейкозе / А.А. Григоренко, В.В. Войцеховский, А.В. Леншин // Амурский медицинский журнал. – 2020. – Т. 30, №2. – С. 31-38.

34. Григоренко, А.А. Патология легких при множественной миеломе / А.А. Григоренко, Т.В. Заболотских, В.В. Войцеховский // Амурский медицинский журнал. – 2019. – Т. 26, №2. – С. 23-29.

35. Домникова, Н.П. Внутрибольничные пневмонии: патоморфогенез, особенности клиники и терапии, критерии прогноза / Н.П. Домникова, Л.Д. Сидорова, Г.И. Непомнящих. – М.: РАМН, 2003. – 287 с.

36. Демина, Е.А. Современная терапия первичных больных лимфомой Ходжкина: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / Демина Елена Андреевна. – М., 2006. – С. 24-25.

37. Илюкевич, Г.В. Дезэскалация – новый подход в антибактериальной терапии тяжелых госпитальных инфекций / Г.В. Илюкевич // Медицинские новости. – 2004. – №2. – С. 3-9.

38. Карнаушкина, М.А. Проект протокола ведения больных нозокомиальной пневмонией у взрослых в условиях стационара / М.А. Карнаушкина,

А.Г. Малявин, Л.И. Дворецкий [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, №2. – С. 60-70.

39. Картыш, С.А. Характеристика нозокомиальной пневмонии у больных с заболеваниями системы крови в отделении реанимации и интенсивной терапии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.21, 14.01.20 / Картыш Светлана Александровна. – М., 2017. – 138 с.

40. Кесельман, С.А. Индукционная противоопухолевая химиотерапия при острой дыхательной недостаточности у больных гемобластозами: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.21, 14.01.20 / Кесельман Станислав Анатольевич. – М., 2015. – 131 с.

41. Климко, Н.Н. Инвазивный кандидоз у детей / Н.Н. Климко, О.П. Козлова // Журнал инфектологии. 2021;13(2):14-26.

42. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / под ред. М.А. Волковой. – 2-е изд. – М.: Медицина, 2007. – 1120 с.

43. Клинические рекомендации по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении / И.Б. Конonenко, Л.М. Кагония, В.Б. Ларионова [и др.]. – М., 2014. – 12 с.

44. Клинические рекомендации по диагностике и терапии рh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) / Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров КМ. – М., 2014. – 81 с.

45. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии рh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2018 Г.). Гематология и трансфузиология. 2018;63(3):275-315.

46. Клинические рекомендации по диагностике и лечению Рh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.) / А.Л. Меликян,

А.М. Ковригина, И.Н. Суборцева, и др. // Клиническая онкогематология. – 2021. – Т.14, №2. – С. 262–298.

47. Клясова, Г.А. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций у пациентов с нейтропенией / Г.А. Клясова // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2003. – Т. 5, №1. – С. 73.

48. Клясова, Г.А. Инвазивный аспергиллез легких / Г.А. Клясова, Н.А. Петрова, Е.Н. Паровичникова [и др.] // Терапевтический архив.– 2005. – Т.77, №7. – С. 65-71.

49. Клясова, Г.А. Алгоритм лечения и профилактики кандидоза и аспергиллеза у взрослых больных лейкозами, лимфомами и депрессиями кроветворения / Г.А. Клясова, Е.Н. Паровичникова, Г.М. Галстян [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2007. – №4. – С. 3-8.

50. Клясова, Г.А. Протокол антибиотической терапии у больных гемобластозами / Г.А. Клясова // Программное лечение лейкозов / под ред. В.Г. Савченко. – М., 2008. – Т. 1. – С. 400-424.

51. Клясова, Г.А. Протокол лечения и профилактики кандидоза и аспергиллеза у взрослых больных лейкозами, лимфомами и депрессиями кроветворения / Г.А. Клясова // Программное лечение лейкозов / под ред. В.Г. Савченко. – М., 2008. – Т. 1. – С. 425-435.

52. Клясова, Г.А. Результаты лечения кандидемии у больных опухолями системы крови / Г.А. Клясова, Е.В. Блохина, А.Н. Грачева // Терапевтический архив. – 2013. – №11. – С. 47-53.

53. Клясова, Г.А. Антимикробная терапия / Г.А. Клясова, В.А. Охмат // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. – М.: НМИЦ Гематологии, 2018. – Т.2. – С. 1067-1114.

54. Клясова, Г.А. Современные возможности терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеро-бактериями, у больных с опухолями системы крови / Г.А. Клясова // Онкогематология. – 2020. – Т. 15, №2. – С. 92-107.

55. Колосов, В.П. Внебольничная пневмония (клиническое течение, прогнозирование исходов) / В.П. Колосов, Е.Ю. Кочегарова, С.В. Нарышкина. - Благовещенск: «Фабрика рекламы», 2012 – 123 с.

56. Козлов, Р.С. Цефтазидима-витамины: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий / Р.С. Козлов, О.У. Стецюк, Андреева И.В. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20, №1. – С. 24-34.

57. Коржова, Н.В. Особенности клиники, диагностики и лечения нозокомиальной пневмонии в условиях многопрофильного стационара Амурской области: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.25 / Коржова Наталья Владимировна. – Благовещенск, 2019. – 24 с.

58. Коржова, Н.В. Клинико-эпидемиологические особенности нозокомиальной пневмонии в больницах Амурской области / Н.В. Коржова, В.В. Войцеховский, Е.А. Филатова, А.В. Лысенко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – №73. – С. 17-26.

59. Коржова, Н.В. Особенности клинической картины и течения нозокомиальной пневмонии у пациентов реанимационных отделений / Н.В. Коржова, В.В. Войцеховский // Амурский медицинский журнал. – 2019. – Т. 25, №1. – С. 16-21.

60. Криницина, Е.Е. Характеристика инфекционных осложнений у больных опухолями лимфатической системы при современной терапии: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.29 / Криницина Екатерина Евгеньевна. – Киров, 2007. – 135 с.

61. Круглякова, Л.В. Современные аспекты внебольничной пневмонии / Л.В. Круглякова, С.В. Нарышкина, А.Н. Одириев // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – №71. – С. 120-134.

62. Менделеева, Л.П. Протокол диагностики и лечения множественной миеломы /Л.П. Менделеева, Л.П. Покровская// Программное лечение заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. – М.: Практика, 2012. – С. 515-578.

63. Множественная миелома. Клинические рекомендации. – М., 2020. – 222 с.

64. Моисеева, Т.Н. Пневмоцистная пневмония у больных лимфомой Ходжкина / Т.Н. Моисеева, Л.С. Аль-Ради, Н.Н. Шаркунов [и др.]. // Терапевтический архив. – 2014. – №11. – С. 60-65.

65. Менделеева, Л.П. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы / Л.П. Менделеева, О.М. Вотякова, О.С. Покровская [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2014. – Т.59, №1 (прил. 3). – С. 1-24.

66. Наконечный, В.А. Нозокомиальная пневмония в отделениях стационара осуществляющих медицинскую деятельность города Омска / В.А. Наконечный, С.Н. Батурлина // Экономика и социум. – 2018. – Т. 44, №1. – С. 568-570.

67. Ноников, В.Е. Диагностика и алгоритм лечения внебольничной пневмонии / В.Е. Ноников, С.А. Евдокимова, Е.В. Пономарева // Фарматека. – 2012. – №15. – С. 18-21.

68. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / под ред. Б.Р. Гельфанда. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 176 с.

69. Спиридонова, Т.Г. Нозокомиальная пневмония у пострадавших с ожогами и ингаляционной травмой / Т.Г. Спиридонова, Е.А. Жиркова, С.В. Смирнов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т. 62, №6. – С. 436-441.

70. Одинцова, Д.В. Предикторы развития пневмонии у пациентов с острыми сосудистыми катастрофами / Д.В. Одинцова, А.Г. Малявин, О.В. Зайратьянц // Архив внутренней медицины. – 2017. – №1. – С. 55-59.

71. Одинцова, Д.В. Пневмония, связанная с ИВЛ (по результатам изучения историй болезни пациентов, умерших от инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения) / Д.В. Одинцова, А.Г. Малявин, О.В. Зайратьянц // Доктор. РУ. – 2016. – №2. – С. 48-51.

72. Охмат, В.А. Инфекционные осложнения в период индукции и консолидации ремиссии у больных острыми лейкозами: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.21 / Охмат Владимир Александрович. – М., 2016. – 105 с.

73. Поп, В.П. Множественная миелома и родственные ей заболевания / В.П. Поп, Г.К. Козлов, В.В. Правосудов [и др.]. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 224 с.

74. Паровичникова, Е.Н. Энтеропатия в гематологической клинике / Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко // Терапевтический архив. – 1991. – №7. – С. 129-134.

75. Паровичникова, Е.Н. Токсичность различных протоколов лечения острых миелоидных лейкозов взрослых: результаты четырех Российских многоцентровых исследований / Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко, Г.А. Клясова [и др.] // Терапевтический архив. – 2010. – №7(5). – С. 11.

76. Поддубная, И.В. Инфекции у больных гемобластозами / И.В. Поддубная, В.Б. Ларионова, Л.Г. Бабичева // Инфекции в онкологии. – М.: Практическая медицина, 2009. – С. 379-401.

77. Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. – М.: Практика, 2012. – 1056 с.

78. Рачина, С.А. Особенности этиологии и микробиологическая диагностика при нозокомиальной пневмонии у взрослых / С.А. Рачина, М.В. Сухорукова, А.А. Петров [и др.] // Практическая пульмонология. – 2017. – №4. – С. 45-51.

79. Респираторная медицина / под ред. А.Г. Чучалина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Издательство «Литтерра», 2017. – Т. 2. – 541 с.

80. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / под ред И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. – М., 2016. – 418 с.

81. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / И.В. Поддубная, В.Г. Савченко, Д.Т. Абдурахманов [и др.]. – М.: РПОО, РМАПО, НГО, 2018. – 356 с.
82. Рехтина, И.Г. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение миеломной нефропатии / И.Г. Рехтина, Л.П. Менделеева, Л.С. Бирюкова. – М., 2014. – 17 с.
83. Рукавицин, О.А., Множественная миелома и родственные заболевания / О.А. Рукавицин, Г.И. Сидорович. – М.: БИНОМ, 2006. – 212 с.
84. Руководство по гематологии: в 3 т. / под ред. А.И. Воробьева – 3-е изд. – М.: Ньюдиамед, 2002. – Т.1. – 280 с.
85. Руководство по гематологии: в 3 т. / под ред. А.И. Воробьева – 3-е изд. – М.: Ньюдиамед, 2003. – Т.2. – 277 с.
86. Румянцев, А.Г. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях: руководство для врачей / А.Г. Румянцев, А.А. Масчан, Е.В. Самочатова. – М.: «Медпрактика - М», – 2009. – С.242-280.
87. Рябухина, Ю.Е. Проблема инфекционных осложнений у больных лимфомой Ходжкина с неблагоприятным прогнозом / Ю.Е. Рябухина, Е.А. Демина, В.Б. Ларионова // Вестник РОНЦ им Н.Н. Блохина РАН. – 2008. – Т. 19, №2. – С. 50-61.
88. Рябухина, Ю.Е. Инфекционные осложнения у больных лимфомой Ходжкина в различных прогностических группах: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Рябухина Юлия Евгеньевна. – М., 2009. – 156 с.
89. Салогуб, Г.Н. Осложнения множественной миеломы и методы их коррекции / Г.Н. Салогуб // Вестник гематологии. – 2014. – Т. X, №3. – С. 39-50.
90. Сакаева, Д.Д. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении / Д.Д. Сакаева, К.Е. Борисов, И.С. Булавина [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, №3s2. – С. 55-63.
91. Сергеев, А.Ю. Грибковые инфекции: руководство для врачей / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – 2-е изд. – М.: БИНОМ, 2010. – 480 с.

92. Семочкин, С.В. Множественная миелома / С.В. Семочкин // Клиническая онкогематология. – 2020. – Т. 13, №1. – С. 1-24.

93. Семочкин, С.В. Достижения и перспективы иммунотерапии рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы / С.В. Семочкин // Онкогематология. – 2022. – Т. 17, №1. – С. 43-52.

94. Сидоренко, И.А. Респираторная госпитальная инфекция при многодневной ИВЛ / И.А. Сидоренко, А.Ю. Лысова // Научный альманах. – 2017. – Т. 303, №29. – С. 341-342.

95. Соколов, А.Н. Легочные осложнения у больных с гематологическими заболеваниями / А.Н. Соколов, Г.М. Галстян, В.Г. Савченко // Респираторная медицина: руководство. Том 2. / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Гэотар-медиа, 2007. – С. 605-619.

96. Стругов, В.В. Значение возраста и сопутствующих заболеваний в терапии хронического лимфолейкоза / В.В. Стругов, Е.А. Стадник, Ю.В. Вирц [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2016. – Т. 9, №2. – С. 162-175.

97. Сухорукова, М.В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacterales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016» / М.В. Сухорукова, М.В. Эйдельштейн, Н.В. Иванчик [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, №2. – С. 147-159.

98. Торопова, И.Ю. Клинический мониторинг инфекционных осложнений у больных гемобластомами на фоне программной химиотерапии» / И.Ю. Торопова, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2011. – Т. 56, №6. – С. 10-19.

99. Торопова, И.Ю. Частота развития и структура инфекционных осложнений, возникающих у больных с гемобластомами на различных этапах программной химиотерапии // И.Ю. Торопова, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57, №3. – С. 141.

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

101. Троицкая, В.В. Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у больных гемобластозами: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.29 / Троицкая Вера Витальевна. – М., 2004. – 154 с.

102. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза / под ред. К.М. Абдулкадырова и А.Г. Туркиной. М. 2013. 54 с.

103. Филатова, Е.А. Клинические и морфофункциональные особенности бронхолегочной системы при хронических миелопролиферативных заболеваниях: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Филатова Екатерина Александровна. – Благовещенск, 2014. – 24 с.

104. Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов: клинические рекомендации / Ассоциация онкологов России, Национальное гематологическое общество, Российское общество онкогематологов. – М., 2019. 64 с.

105. Хронический лимфолейкоз. Современная диагностика и лечение. Руководство для клиницистов / под ред. Е.А. Никитина. – М.: Буки Веди, 2021. – 436 с.

106. Хронический миелолейкоз: клинические рекомендации / Ассоциация онкологов России, Национальное гематологическое общество. – М., 2020. – 87 с.

107. Чеботкевич, В.Н. Этиологические и клинические особенности инфекционных осложнений при гемобластозах / В.Н. Чеботкевич, В.В. Бурылев, Е.И. Кайтанджан // Онкогематология. – 2010. – №4. – С.14-19.

108. Чеботкевич, В.Н. Инфекционные осложнения у больных гемобластозами и депрессиями кроветворения / В.Н. Чеботкевич, С.С. Бессмельцев, Е.Е. Киселева // Сб. тезисов межрегиональной науч.-практ. конф. с междунар. участием «Полиморбидность патологии – важнейшая проблема современного

скоропомощного стационара», посвященной 55-летию СПб ГБЗ «Городская больница №55», 10-11 сентября 2015. – СПб., 2015. – С. 52- 53.

109. Чеботкевич, В.Н. Клинико-микробиологическая характеристика инфекций кровотока у онкогематологических больных / В.Н. Чеботкевич, С.С. Бессмельцев, Е.Е. Киселева [и др.] // Онкогематология. – 2016. – №4. – С. 14-20.

110. Чучалин, А.Г. Диагностика респираторных заболеваний. Анамнез и физикальное обследование / А.Г. Чучалин // Респираторная медицина: рук. для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т.1. – С. 231-237.

111. Antoni, Torres. Summary of the international clinical guidelines for the management of hospital-acquired and ventilator-acquired pneumonia / Antoni Torres, Michael S. Niederman. // ERJ Open Res. - 2018 - vol. 4(2) - p. 28-35.

112. Averbuch, D. Antimicrobial resistance in gramnegative rods causing bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients: Intercontinental prospective study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group / D. Averbuch, G. Tridello, J. Hoek [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 65, №11. – P. 1819-1828.

113. Bannerji, R. Apoptotic regulatory and complement-protecting protein expression in chronic lymphocytic leukemia // R. Bannerji, S. Kitada, I.W. Flinn // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 21. – P. 1466-1471.

114. Bassetti, M. Management of KPCproducing Klebsiella pneumoniae infections / M. Bassetti, D.R. Giacobbe, H. Giamarellou [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2018. – Vol. 24, №2. – P. 133-144.

115. Ben-Ami, R. A multidisciplinary team approach to the management of patients with suspected or diagnosed invasive fungal disease / R. Ben-Ami, K. Hala-burda, G. Klyasova [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2013. – Vol. 68, Suppl 3. – P. iii25-33. doi:10.1093/jac/dct390.

116. Binnet, J.L. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariant survival analysis / J.L. Binnet, A. Auqer, G.A. Dighiero [et al.] // Cancer. – 1981. – Vol. 48, №1. – P. 198-206.

117. Candoli, A. Caspofungin as first line therapy of pulmonary invasive fungal infection in 32 immunocompromised patients with hematologic malignancies / A. Candoli, R. Mestroni, D. Damiani // *Eur. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 75, № 3. – P. 227-335.

118. Castón, J.J. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients / J.J. Castón, I. Lacort-Peralta, Martín P. Dávila [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 59. – P. 118-123.

119. Baccarani, M. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet / M. Baccarani, J. Cortes, F. Pane [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2009. – Vol. 27, №35. – P. 6041-6051.

120. Cordonnier, C. Bronchoalveolar lavage during neutropenic episodes: diagnostic yield and cellular pattern / C. Cordonnier, E. Escudier, F. Verra [et al.] // *European respiratory Journal.* – 1994. – Vol. 7, №1. – P. 114-120.

121. Dalhoff, K. Epidemiology, Diagnosis and Treatment of Adult Patients with Nosocomial Pneumonia – Update 2017 – S3 Guideline of the German Society for Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, the German Society for Hygiene and Microbiology, the German Respiratory Society and Paul – Ehrlich – Society for Chemotherapy, the German Radiological Society and the Society for Virology / K. Dalhoff, M. Abele-Horn, S. Andreas [et al.] // *Pneumologie.* – 2018. Vol. 72, №1. – P. 15-63.

122. Dale, David C. An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia / David C. Dale, Audrey Anna Bolyard // *Curr Opin Hematol.* – 2017. – Vol. 24, №1. – P. 46-53.

123. De Angelis, G. Incidence and antimicrobial resistance trends in bloodstream infections caused by ESKAPE and *Escherichia coli* at a large teaching hospital in Rome, a 9-year analysis (2007-2015) / G. De Angelis, B. Fiori, G. Menchinelli [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 37, №9. – P. 1627-1636.

124. De la Calle, C. Clinical characteristics and prognosis of infections caused by OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in patients treated with ceftazidime-avibactam / C. De la Calle, O. Rodríguez, L. Morata [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2019. – Vol. 53, №4. – P. 520-524.

125. De Maio Carrilho, C.M.D. A prospective study of treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections and risk factors associated with outcome / C.M.D. De Maio Carrilho, L. Marques de Oliveira, J. Gaudereto [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16. – P. 629.

126. De Pascale, G. Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a two-center, matched case-control study / G. De Pascale, G. Martucci, L. Montini [et al.] // *Crit. Care.* – 2017. – Vol. 21, №1. – P. 173.

127. Diaz, J. Effectiveness of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (pcv-10) in children in Chile: a nested case-control study using Nationwide Pneumonia Morbidity and Mortality Surveillance Data / J. Diaz, S. Terrazas, A.L. Bierrenbach [et al.] // *PLOS ONE.* – 2016. – Vol. 11, №4. – e 0153141.

128. Devald, G.W. Chromosome anomalies detected by interphase fluorescence in situ hybridization: correlation with significant biological features of B-cell chronic lymphocytic leukemia / G.W. Devald, S.R. Brockman, S.F. Paternoster // *Br. J. Haematol.* – 2003. – Vol. 121. – P. 287-295.

129. Durie, B.G.M. A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival / B.G.M. Durie, S.E. Salmon // *Cancer.* – 1975. – Vol. 36, №3. – P. 842-854.

130. Fine, M.J. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 150. – P. 570-578.

131. Falcone, M. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by MBL-producing Enterobacterales / M. Falcone, G.L. Daikos, G. Tiseo [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 19. – ciaa 586.

132. Forcina, A. Control of infectious mortality due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in hematopoietic stem cell transplantation / A. Forcina, R. Baldan, V. Marasco [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2017. – Vol. 52, №1. – P. 114-119.

133. Geng, T.T. Highdose tigecycline for the treatment of nosocomial carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: a retrospective cohort study / T.T. Geng, X. Xu, M. Huang // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97, №8. – e9961.

134. Girmenia, C. Infections by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy / C. Girmenia, G.M. Rossolini, A. Piciocchi [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2015. – Vol. 50, №2. – P. 282-288.

135. Girmenia, C. Incidence, risk factors and outcome of pre-engraftment gram-negative bacteremia after allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation: An Italian prospective multicenter survey / C. Girmenia, A. Bertaina, A. Piciocchi [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 65, №11. – P. 1884-1896.

136. Guimarãesa, T. Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by Enterobacteriales core-resistant to carbapenems and polymyxins / T. Guimarãesa, S. Nouérb, R. Martinsc [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – Vol. 63, №10. – P. e00528–19.

137. Gutiérrez-Gutiérrez, B. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study / B. Gutiérrez-Gutiérrez, E. Salamanca, M. de Cueto [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 7. – P. 726-734.

138. Jovanovic, Bojan. Prognostic value of soluble CD14-ST (presepsin) in diagnosis of ventilator-associated pneumonia and sepsis in trauma patients / Jovanovic Bojan, Olivera Duric, Ljiljana Markovic-Denic, et al. // *Vojnosanitetski preglad* - 2017 - vol.75 — p.968-977.

139. Ignacio, Martin-Loeches. New guidelines for hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia: USA vs. Europe / Ignacio Martin-Loeches, Alejandro H. Rodriguez, Antoni Torres // *Curr Opin Crit Care* - 2018 -vol. 24 - p. 347-352.

140. Kara, Ö. Epidemiology and emerging resistance in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies / Ö. Kara, P. Zarakolu, S. Aşçıoğlu [et al.] // *Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 47, №10. – P. 686-693.

141. Karlowsky, J.A. In vitro activity of ceftazidime-avibactam against clinical isolates of Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* collected in Latin American countries: results from the INFORM Global Surveillance Program, 2012 to 2015 / J.A. Karlowsky, K.M. Kazmierczak, S.K. Bouchillon [et al.] // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2019. – Vol. 63, №4. – P. e01814–8.

142. Klyasova, G. Approaches for using of antifungal drugs in adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia in real clinical practice in Russia: RIFI study [электронный ресурс] / G. Klyasova [et al.] // 26th European Congress of Clin. Microbiol. Infect. Dis., 2016, Amsterdam. – Режим доступа: https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=32763.

143. Klyasova, G. Invasive mycoses and prescription of antifungal drugs in adult patients with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia: RIFI study [электронный ресурс] / G. Klyasova [et al.] // 26th European Congress of Clin. Microbiol. Infect. Dis., 2016, Amsterdam. – Режим доступа: https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=32747

144. Klyasova, G. Invasive mycoses in patients with hematopoietic stem cell transplant: RIFI study [электронный ресурс] / G. Klyasova [et al.] // 26th European Congress of Clin. Microbiol. Infect. Dis., 2016, Amsterdam. – Режим доступа: https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=31558.

145. Knaus, W.A. APACHE II: a severity of disease classification system // *Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 13. – P. 818-929.

146. Korucu, B. Early cessation of empirical antibacterial therapy in high-risk febrile neutropenic patients with FUO [электронный ресурс] / B. Korucu [et al.] //

25th European Congress of Clin. Microbiol. Infect. Dis., 2015, Apr. 25-28, Copenhagen. – Режим доступа:

https://www.escmid.org/escmid_library/online_lecture_library/material/?mid=23674.

147. Lagree, M. Detection of (1,3) –b-D –glucansin situ in a *Candida albicans* brain granuloma / M. Lagree, G. Hoarau, O. Kerdraon [et al.] // Trends in Medical Mycology (TIMM). – 2013. – Vol. 56(Suppl.3). – P. 55-167.

148. Llamas-Alvarez, A.M. Accuracy of Lung Ultrasonography in the Diagnosis of Pneumonia in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis / Llamas-Alvarez A.M., Tenza-Lozano E.M., Latour-Perez J. // Chest - 2017 - vol. 151(2) - p. 374382.

149. Mashni, O. Critical review of double carbapenem therapy for the treatment of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* / O. Mashni, L. Nazer, J. Le // Ann. Pharmacother. – 2019. – Vol. 53, №1. – P. 70-81.

150. Mathura, S. Antibiotic Use for Community Acquired Pneumonia (CAP) in Neonates and Children WHO Evidence Review / S. Mathura, A. Fuchs, J. Bielickia [et al.] // Journal homepage Paediatrics and International Child Health. – 2017. – P. 2046-9047.

151. Micozzi, A. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in high-risk haematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremias / A. Micozzi, G. Gentile, C. Minotti [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2017. – Vol. 17, №1. P. 203.

152. Miller, M. A manual of guidelines for scoring the cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G) [электронный ресурс] / M. Miller, A. Towers.

May 1991. Режим доступа:

http://www.anq.ch/fileadmin/redaktion/deutsch/20121211_CIRSGManual_E.pdf.

153. Nora, D. Biomarker-guided antibiotic therapy - strengths and limitations / Nora D, Salluh J, Martin-Loeches I, et al. // Ann Transl Med - 2017 - vol. 5 - p. 208.

154. Nation, R.L. Dosing guidance for intravenous colistin in critically ill patients / R.L. Nation, S.M. Garonzik, V. Thamlikitkul [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 64, №5. – P. 565-571.

155. Neuhauser, M.M. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care unit: implications for fluoroquinolone use / M.M. Neuhauser, R.A. Weinatei, R. Rydman [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P. 885-888.

156. Noor, R.A. Impaired Hematological Status Increases the Risk of Mortality among HIV-Infected Adults Initiating Antiretroviral Therapy in Tanzania / R.A. Noor, A.I. Abioye, E. Hertzmark [et al] // J Nutr. – 2020. – Sep 1; 150 (9). – P. 2375-2382.

157. Oken, M.M. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group / M.M. Oken, R.H. Creech, D.C. Tormey // Am. J. Clin. Oncol. – 1982. – Vol. 5. – P. 649-655. (As published in Am. J. Clin. Oncol.)

158. Oliva, A. Double-carbapenem regimen, alone or in combination with colistin, in the treatment of infections caused by carbapenemresistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKp) / A. Oliva, L. Scorzolini, D. Castaldi [et al.] // J. Infect. – 2017. – Vol. 74, №1. – P. 103-106.

159. Oppen, K. Hepcidin and Ferritin Predict Microbial Etiology in Community Acquired Pneumonia / K. Oppen, T. Ueland, W.W. Siljan [et al] // Open Forum Infect Dis. – 2021. – Feb 18; 8 (4). – ofab082.

160. Park, L.C. Herpesviridae viral infections following rituximab combined chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma / L.C. Park, H.S. Lee, S.H. Shin [et al.] // Acta Haematol. – 2011. – Vol. 125, №4. – P. 230-236.

161. Pagano, L. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: SEIFEM – 2008 Registry study / L. Pagano, M. Caira, A. Candoni [et al.] // Haematologica. – 2010. – Vol. 95, №4. – P. 644-650.

162. Pagano, L. A prospective survey of febrile events in hematological malignancies / L. Pagano, M. Caira, G. Rossi [et al.] // Annals of hematology. – 2012. – Vol. 91, №5. – P. 767-774.

163. Pagano, L. Etiology of febrile episodes in patients with acute myeloid leukemia: results from the Hema e-Chart Registry / L. Pagano, M. Caira, A. Nosari [et al.] // Archives of internal medicine. – 2011. – Vol. 171, №16. – P. 1502-1503.

164. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper – February 2019 // *Weekly epidemiological record.* – 2019. – Vol. 94, №8. – P. 85-104.

165. Pouch, S.M. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in special populations: solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies / S.M. Pouch, M.J. Satlin // *Virulence.* – 2017. – Vol. 8, №4. – P. 391-402.

166. Puerta-Alcalde, P. Changing epidemiology of blood stream infection in a 25-years hematopoietic stem cell transplant program: current challenges and pitfalls on empiric antibiotic treatment impacting outcomes / P. Puerta-Alcalde, C. Cardozo, F. Marco [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2020. – Vol. 55, №3. – P. 603-612.

167. Pugh, Sarah J. Cost-Effectiveness of the Pneumococcal Conjugate Vaccine (10- or 13-Valent) Versus No Vaccination for a National Immunization 183 Program in Tunisia or Algeria / Sarah J. Pugh, Mark A. Fletcher, Apostolos Charos [et al.] // *Infectious Diseases and Therapy.* – 2019. – Vol. 8, №1. – P. 63-74.

168. Povoia, P. Biomarkers kinetics in the assessment of ventilator-associated pneumonia response to antibiotics - results from the BioVAP study / Povoia P. Martin-Loeches I., Ramirez P., et al. // *J. Crit. Care* - 2017 - vol. 41 - p. 91-97.

169. Rana, H. El-Helbawy. Utility of chest ultrasonography and pulmonary infection score in early diagnosis of ventilator-associated pneumonia / Rana H. El-Helbawy, Mohammed A. Agha, et al. // *The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* - 2018 - vol. 67 - p. 119-125.

170. Ratnaningsih, T. Soluble Transferrin Receptor (sTfR) Identifies Iron Deficiency Anemia (IDA) in Pulmonary Tuberculosis Patients / T. Ratnaningsih, N.W. Sukirto, A.T. Wahyuningsih // *Acta Med Indones.* – 2020. – Oct; 52 (4). – P. 334-343.

171. Salluh, JIF. The current status of biomarkers for the diagnosis of nosocomial pneumonias / Salluh JIF, Souza-Dantas VC, Povoia P. // *Curr Opin Crit Care* - 2017

172. Shaw, E. Clinical outcomes after combination treatment with ceftazidime/avibactam and aztreonam for NDM1/OXA48/CTXM15-producing *Klebsiella pneumoniae* infection / E. Shaw, A. Rombauts, F. Tubau [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2018. – Vol. 73, №4. – P. 1104-1106.

173. Sheu, C.C. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: an update on therapeutic options / C.C. Sheu, Y.T. Chang, S.Y. Lin [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 80.

174. Sousa, A. Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae / A. Sousa, T. Pérez-Rodríguez, A. Soto [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2018. – Vol. 73. – P. 3170-3175.

175. Soneja, M. Human immunodeficiency virus infection with multiple opportunistic infections: lessons learnt from a non-adherent patient [Text] / M. Soneja, A. Aggarwal, P. Kodan // *Oxf Med Case Reports.* – 2021. – Mar 8; omaa147.

176. Tamma, P.D. Carbapenem Therapy Is Associated With Improved Survival Compared With Piperacillin-Tazobactam for Patients With Extended-Spectrum β -Lactamase Bacteremia / P.D. Tamma, J.H. Han, C. Rock [et al.] // *Clinical infectious diseases.* – 2015. – Vol. 60, №9. – P. 1319-1325.

177. Torres, A. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) / Torres A, Niederman MS, Chastre, J et al. // *European Respiratory Journal* - 2017 - vol. 50 (3).

178. Treccarichi, E.M. Bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* in oncohematological patients: clinical impact of carbapenem resistance in a multicentre prospective survey / E.M. Treccarichi, L. Pagano, B. Martino [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2016. – Vol. 91, №11. – P. 1076-1081.

179. Tashiro, K. Hepcidin exerts a negative immunological effect in pulmonary tuberculosis without HIV co-infection, prolonging the time to culture-negative / K. Tashiro, M. Yamamoto, R. Ushio [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2019. – Sep; 86. – P. 47-54.

180. Treccarichi, E.M. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey / E.M. Treccarichi, L. Pagano, A. Candoni [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection.* – 2015. – Vol. 21, №4. – P. 337-343.

181. Trivedi, M. The outcome of treating ESBL infections with carbapenems vs. non carbapenem antimicrobials / M. Trivedi, V. Patel, R. Soman [et al.] // *J. Assoc. Physicians India.* – 2012. – Vol. 60. – P. 28-30.

182. Tsuji, B.T. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Antimicrobial Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP) / B.T. Tsuji, J.M. Pogue, A.P. Zavascki [et al.] // *Pharmacotherapy.* – 2019. – Vol. 39, №1. – P. 10-39.

183. Tumbarello, M. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* / M. Tumbarello, E.M. Treccarichi, A. Corona [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 68, №3. – P. 355-364.

184. Unnewehr, M. Biomarkers in Diagnosis, Treatment and Prognosis of Infectious Lung Diseases / Unnewehr M., Kolditz M., Windisch W., et al. // *Pneumologie* - 2017 - vol. 70 - p. 78-92.

185. van Duin, D. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae / D. van Duin, J.J. Lok, M. Earley [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 66, №2. – P. 163-171.

186. Vardakas, K.Z. Prolonged versus short-term intravenous infusion of anti-pseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-

analysis of randomized trials / K.Z. Vardakas, G.L. Voulgaris, A. Maliaros [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 18, №1. – P. 108-120.

187. Vergnano, S. Neonatal infections: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data / S. Vergnano, J. Buttery, B. Cailes B. [et al.] // *Vaccine.* – 2016. – Vol. 34, №49. – P. 6038-6046.

188. Vohra, S. Miliary Tuberculosis [Электронный ресурс] / S. Vohra, H.S. Dhaliwal // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2021. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562300/>

189. Wahl, B. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15 / B. Wahl, K.L. O'Brien, A. Greenbaum [et al.] // *Lancet Glob. Health.* – 2018. – Vol. 6, №7. – P. e744-e757.

190. Waight, P.A. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study / P.A. Waight, N.J. Andrews, S.N. Ladhani [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 15, №5. – P. 535-543.

191. Waqas, Q.A. Human cytomegalovirus pneumonia in an immunocompetent patient: a very uncommon but treatable condition / Q.A. Waqas, H.M.A. Abdullah, U.I. Khan [et al.] // *BMJ Case Rep.* – 2019. – Aug 26; 12 (8). – e230229.

192. Weiss, G. Anemia of inflammation [Text] / G. Weiss, T. Ganz, L.T. Goodnough // *Blood.* – 2019. – Jan 3; 133 (1). – P. 40-50.

193. Wiens, K.E. Global variation in bacterial strains that cause tuberculosis disease: a systematic review and meta-analysis / K.E. Wiens [et al.] // *BMC Med.* – 2018. – №16. – P. 196.

194. Zalacain, R. *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine: diagnostic usefulness and impact on outcome of bacteraemic pneumococcal pneumonia in a large series of adult patients / R. Zalacain, A. Capelastegui, L.A. Ruiz [et al.] // *Respirology.* – 2014. – Vol. 19, №6. – P. 936-943.

195. Zhou, C. Increased Serum Levels of Hepcidin and Ferritin Are Associated with Severity of COVID-19 [Text] / C. Zhou, Y. Chen, Y. Ji [et al] // *Med Sci Monit.* – 2020. – Sep 26; 26. – e926178

196. Zirakishvili, D. *Mycoplasma Pneumoniae* and *Chlamydomphila pneumoniae* in hospitalized children with bronchiolitis / D. Zirakishvili, I. Chkhaidze, N. Barnabishvili // *Georgian Med. News.* – 2015. – Vol. 240. – P. 8-73.