

Синюк Анастасия Андреевна

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И КРИТЕРИИ
ПРОГНОЗА БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ
ГЕМОБЛАСТОЗАМИ**

3.1.29. Пульмонология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Благовещенск 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент Войцеховский Валерий Владимирович

Официальные оппоненты:

Зайкова-Хелимская Ирина Васильевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Макаревич Андрей Михайлович, кандидат медицинских наук, заместитель начальника по клинической работе Федерального государственного казённого учреждения «301 Военный клинический госпиталь» Министерства Обороны Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 22 декабря 2022 г. в 12:00 ч. на заседании объединённого диссертационного совета 99.0.062.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» и Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 675006, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», <https://cfpd.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета

Приходько Анна Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Пневмонии являются одним из самых распространенных и тяжелых осложнений гемобластозов. Диагностике и лечению пневмоний у онкогематологических больных посвящено достаточное количество публикаций, но большинство из них касается критических состояний: сепсис, септический шок, ИВЛ-ассоциированные пневмонии, острая дыхательная недостаточность (ОДН), и др. (Галстян Г.М. и соавт, 2003, 2011; Клясова Г.А., 2008, 2015; Кесельман С.А., 2015; Картыш С.А., 2017; Trecarichi E.M. et al., 2017). В то же время отмечается, что частота и этиология бактериальных пневмоний у больных гемобластомами остаются неизвестными и требуют изучения.

Клиническая диагностика нозокомиальной пневмонии (НП) является сложной и актуальной задачей. Представлена новая концепция патоморфогенеза и клиники НП, основанная на стратегии реагирования организма на инфекцию, с выделением трех вариантов течения заболевания: типичный, скрытый и малосимптомный (Домникова Н.Н., Сидорова Л.Д., Непомнящих Г.И., 2003). В настоящее время она лишь частично разработана у онкогематологических больных. В то же время пневмонии у таких пациентов имеют свои особенности в зависимости от варианта гемобластоза.

В мировой и Российской практике проводятся многоцентровые исследования по верификации возбудителей нозокомиальных инфекций (НИ) у онкогематологических больных и их чувствительности к антибиотикам (Клясова Г.А., 2018; Kara Ö., et al. 2015). В Амурской области имеются лишь единичные работы, посвященные особенностям НП в больницах области (Коржова Н.В., 2019). Работ, посвященных этиологическим особенностям НИ при гемобластозах, в Амурской области и Дальневосточном регионе нет. Недостаточно работ посвящено особенностям внебольничных пневмоний (ВП) при гемобластозах.

Неблагоприятный исход пневмонии при гемобластозах традиционно ассоциируется с ее тяжелыми осложнениями: ОДН, требующая искусственной вентиляции легких (ИВЛ), сепсис, септический шок и др. (Брякотина Е.В., 2004, Галстян Г.М. и соавт. 2011, Картыш С.А., 2017). В то же время недостаточно изучены факторы риска развития и неблагоприятного исхода пневмонии, связанные с самими гемобластомами. Современные шкалы прогноза пневмонии предусматривают наличие онкопатологии в т.ч. системы крови, иммунодефицит, применение цитостатической и гормональной терапий. Но они не учитывают временные рамки опухолевой прогрессии, ее стадию, этап лечения, осложнения программной терапии и многие другие особенности гемобластозов.

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Изучить структуру инфекционных осложнений и место пневмонии в ней у больных гемобластомами, проживающих в Амурской области.
2. Установить частоту развития бактериальной пневмонии в зависи-

мости 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 гемобластозами. 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 (*E. coli*, *K. pneumonia*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp*, *Acinetobacter*). При внебольничных (ВП) и ранних госпитальных (РНП) пневмониях преобладает грамположительная флора, в большинстве случаев *S. pneumonia*.

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 лабораторий 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. терапии.

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, коморбид-

ность 3-4 по шкале CIRS по заболеваниям сердечно-сосудистой и дыхательной систем, тяжелый геморрагический синдром; при ХЛПЗ – статус 3-4 по шкале ECOG, поздние стадии опухолевой прогрессии, рецидив, при ХЛЛ – тяжелая гипогаммаглобулинемия; при ХМПЗ в острой фазе – статус 3-4 по шкале ECOG, 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.

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 Востока (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, определенных перечнем ВАК.

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%.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Изучены истории болезни и амбулаторные карты 815 больных гемобластозами, находившихся на диспансерном учете в гематологическом кабинете Амурской областной поликлиники и/или на лечении в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы (АОКБ) в 2012-2019 гг.

Обследовано 268 больных *острыми лейкозами*: 158 больных *острыми миелоидными лейкозами* (ОМЛ) (средний возраст $48\pm 5,5$ лет, мужчин – 80, женщин – 78) и 110 больных *острыми лимфобластными лейкозами* (ОЛЛ, средний возраст – $33\pm 3,4$ года, мужчин – 57, женщин – 53).

180 больных *В-клеточным хроническим лимфолейкозом* (ХЛЛ): 94 мужчины и 86 женщин, средний возраст $56\pm 5,5$ лет.

125 пациентов с *множественной миеломой* (ММ): 65 женщин, 60 мужчин, средний возраст $54\pm 3,2$ года.

242 больных *хроническими миелопролиферативными заболеваниями* (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). Из них у 30 пациентов был диагностирован бластный криз.

Для оценки тяжести состояния пациента использовали шкалу ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group): баллы: 0 – пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания; 1 – пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу; 2 – пациент способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу, более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении; 3 – пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования; 4 – инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели.

Клиническая оценка коморбидности пациента с гемобластозом проводилась по Кумуляционной шкале коморбидности (Cumulative Illness Rating Scale) – CIRS: 0 баллов – отсутствие заболеваний в этой системе органов или наличие патологии, которая не мешает нормальной жизнедеятельности, не влияет на прогноз и не требует лечения; 1 балл – легкие отклонения от нормы или перенесенные в прошлом заболевания; 2 балла – заболевание, при котором необхо-

димо назначение медикаментозной терапии; 3 балла – заболевание, ставшее причиной инвалидности; 4 балла – жизнеугрожающее заболевание, требующее проведения неотложной терапии.

Для прогнозирования исхода пневмонии использовали шкалу APACHE II (шкала Acute Physiology and Chronic Health Evaluation).

Контрольные группы. Контингент 3-х контрольных групп полностью соответствовал по полу и возрасту больным гемобластозами, включенным в исследование. 1-я контрольная группа – 30 пациентов с НП без гематологического заболевания, находившиеся на лечении в отделениях АОКБ в 2012-2019 гг. **10 больных с классическим, типичным вариантом НП (подгруппа 1А)** – пациенты с ОНМК (n=3), болезнями сердца (n=3), черепномозговой (n=2) и другими (n=2) травмами. Течение пневмонии у них характеризовалось всеми физикальными, рентгенологическими и лабораторными ее проявлениями: кашель с гнойной или слизисто-гнойной мокротой, жесткое дыхание, влажные хрипы, повышение температуры тела $> 38^{\circ}\text{C}$, лейкоцитоз, нейтрофилез, тахипноэ и др. Двустороннее поражение легких отмечено в 3-х, одностороннее – в 7 случаях. Степень тяжести пневмонии: легкая (n=2), средней степени (n=4), тяжелая (n=4).

10 больных со скрытым вариантом НП (подгруппа 1Б). Зарегистрирован у 3 пациентов с онкопатологией (толстой кишки, почки, легкого), с ХБП 5 ст. (n=3), заболеваниями сердца (n=2), тяжелой ХОБЛ (n=2). Клинические проявления основного заболевания преобладали и первые несколько суток нивелировали клинические проявления пневмонии. Лихорадка более 38°C 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 при опухоли. У остальных отмечалась субфебрильная температура. Односторонняя локализация пневмонии в – 4-х и двусторонняя – в 6 случаях. Степень тяжести: легкая (n=1), средней степени (n=4), тяжелая (n=5).

10 больных с малосимптомным вариантом НП (подгруппа 1В): 2-е больных с сахарным диабетом, 3-е с системными коллагенозами, один с системным васкулитом, один с циррозом печени, 3 случая у пациентов в возрасте 75-89 лет с тяжелой сочетанной патологией. Односторонняя локализация воспалительного процесса отмечена у семи, двусторонняя – у 3-х пациентов. Лихорадки более 38°C в дебюте пневмонии в этой группе не зарегистрировано. Субфебрильная температура отмечалась в восьми случаях, отсутствие температурной реакции в дебюте пневмонии – в 2-х. Появление кашля, характерной аускультативной картины в легких отмечалось в течение длительного времени, более 3-х суток с момента развития воспаления. Диагноз всем был установлен после проведения рентгенологического исследования. Степень тяжести: легкая (n=2), средней степени (n=4), тяжелая (n=4).

2-я контрольная группа – 20 пациентов с ВП, находившихся на лечении в отделении пульмонологии АОКБ в 2012-2019 гг., у всех отмечено типичное течение пневмонии; степень тяжести: легкая (n=6), средней степени (n=8), тяжелая (n=6). 3-я контрольная группа – 20 практически здоровых лиц.

Методы исследования

Эндоскопические – бронхоскопия. **Рентгенологические:** рентгенография и/или компьютерная томография (КТ) органов грудной полости. **Бактериологические исследования** мокроты, бронхиального смыва (БС), бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). **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, мочевины, глюкоза, холестерин, общие липиды, электролиты, азот, мочевины, мочевая кислота, амилаза, билирубин, трансаминазы, фибриноген, протромбин, кальций, фосфор, количественное содержание С-реактивного белка в крови).

Статистическая обработка результатов 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 (ОР).

Основные понятия, используемые в исследовании

Нозокомиальная пневмония (НП) – пневмония, развившаяся через 48 часов и более после госпитализации при отсутствии инкубационного периода при поступлении пациента в стационар.

Ранняя НП (РНП) – развившаяся до 5 суток от момента госпитализации.

Поздняя НП (ПНП) – развившаяся начиная с 5-х суток госпитализации и позже.

Внебольничная пневмония (ВП) – пневмония, диагностированная вне стационара, либо в первые 48 ч с момента госпитализации.

Индукция ремиссии (индукционная терапия) – этап программной терапии направленный на достижение ремиссии гемобластоза.

Консолидация (консолидационная терапия) – этап программной терапии, направленный на закрепление ремиссии.

Паллиативное лечение – направленное на уменьшение прогрессирующего опухолевого процесса купирование симптомов интоксикации.

Инфекционный эпизод (ИЭ) – одно инфекционное осложнение.

Тяжелая нейтропения (нейтропения IV степени) – снижение нейтрофилов менее < 500 клеток/мкл ($< 0,5 \times 10^9$ /л).

Агранулоцитоз – клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением лейкоцитов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ и гранулоцитов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$.

Поражение кишечника – некротическая энтеропатия, парапроктит и др. осложнения со стороны кишечника, развившиеся на фоне гемобластоза, его лечения и/или агранулоцитоза после химиотерапии.

Тяжелая гипогаммаглобулинемия – снижение IgG $<5,0$ г/л в сочетании со снижением IgA и/или IgM.

Результаты собственных исследований

Инфекционные осложнения, зарегистрированные у больных гемобластозами в 2012-2019 гг., приведены в таблице 1. Пневмонии при ОЛ занимают 4 место в общей структуре инфекционных осложнений, при ХЛЛ и ММ – 2 место. В хронической фазе (ХФ) ХМПЗ инфекционные осложнения регистрировались очень редко, в стадии бластного криза (БК) ХМПЗ пневмонии находятся на первом месте среди всех инфекционных осложнений.

Таблица 1.

Структура инфекционных осложнений у больных гемобластозами

Нозология	ОЛЛ n=110		ОМЛ n=158		ХЛЛ n=180		ММ n=125		ХМПЗ			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	ХФ (n=212)		БК (n= 30)	
Лихорадка неясного генеза	60	55	72	45	19	10	18	15	4	1,8	10	33
Мукозит	55	50	95	60	-	-	22	18	10	4,7	12	40
Пневмония	30	27	50	31	75	39	32	26	6	2,8	18	60
Герпетическая инфекция	9	8	14	9	33	18	5	4	13	6,1	5	17
Инфекции Лор органов, трахеи, бронхов	58	48	60	38	100	55	60	48	70	33	10	33
Некротическая энтеропатия	20	23	30	19	-	-	-	-	-	-	5	5
Инфекции мочевыделительной системы	3	2	15	9,5	30	17	20	16	60	28	2	7
Инфекции кожи и мягких тканей	7	6	14	9	30	17	8	16	8	2,6	-	-
Парапроктит	24	22	40	25	14	8	6	4	10	4,7	4	13
Инвазивные микозы	7	6,3	9	5,6	-	-	-	-	-	-	-	-
Сепсис	18	16	28	18	3	1,5	1	1	-	-	-	-
Туберкулез	2	1,8	2	1,3	3	1,7	2	1,7	10	4,7		
Общее число ИЭ	278		429		307		172		193		66	
Среднее количество ИЭ на одного пациента	2,5		2,7		1,7		1,4		0,9		2,2	

Примечание: абс – абсолютное число больных; приводится % от общего количества больных с данным вариантом гемобластоза

Острые лейкозы. Пневмонии зарегистрированы у 50 больных ОМЛ (31%) в 57 случаях (с учетом повторных ИЭ) и у 30 больных ОЛЛ (27%) в 35 случаях. Наибольшее количество пневмоний диагностировано на этапе индукционной терапии, реже на этапе консолидации, а также у пациентов с рефрактерным рецидивом при проведении паллиативного лечения (табл. 2). Данные этапы лечения проводятся в стационаре, поэтому развиваются НП (n=87; 92,4%), из них большинство ПНП (n=80; 87%) на фоне тяжелой нейтропении

$<0,5 \times 10^9$ /л. РНП зарегистрировали только в 5 случаях (5,4%). Это обусловлено тем, что агранулоцитоз в большинстве случаев развивался после 5-го дня цитостатического лечения. ВП при ОЛ регистрировали редко ($n=7$; 7,6%), при проведении поддерживающей терапии (часто проводится в условиях дневного стационара или амбулаторно) риск развития нейтропении IV ст. значительно ниже.

Факторами риска развития пневмонии являлись: длительность нейтропении $<0,5 \times 10^9$ /л более 7 дней (ОШ=7,4, ДИ – 3,9-14,1, $\chi^2 - 41$, $p < 0,001$), поражение кишечника (ОШ=4,2, ДИ – 2,4-7,2, $\chi^2 - 28$, $p < 0,001$), коморбидность 3-4 по шкале CIRS по заболеваниям сердечно-сосудистой (ОШ=4,1, ДИ – 1,3-12,5, $\chi^2 - 5,9$, $p=0,015$) и дыхательной (ОШ=2,7, ДИ – 1,6-4,6, $\chi^2 - 9,2$, $p=0,003$) систем, тромбоцитопения $<50 \times 10^9$ /л и тяжелый геморрагический синдром (ОШ=2,3, ДИ – 1,3-3,8, $\chi^2 - 9,1$, $p=0,003$). Незначимыми оказались такие факторы как: рецидив, анемический синдром, коморбидность по другим заболеваниям.

При ОМЛ односторонняя локализация воспалительного процесса установлена в 34, двусторонняя – в 23 ИЭ, долевая пневмония диагностирована в 15 случаях. При ОЛЛ двустороннее поражение легких диагностировано в 15 случаях, одностороннее – в двадцати, долевая пневмония – в 8 случаях.

Таблица 2

Пневмонии у больных ОЛ на различных этапах программной терапии

Диагноз		ОЛЛ, n=30	ОМЛ, n=50
Количество ИЭ		n=35	n=57
Индукция	Абс. число	16	31
	% от числа больных с данным вариантом ОЛ	46	54
	% от количества больных на данном этапе терапии	27	32
Консолидация	Абс. число	11	17
	% от числа больных с данным вариантом ОЛ	31	30
	% от количества больных на данном этапе терапии	22	20,5
Поддерживающая терапия	Абс. число	3	4
	% от числа больных с данным вариантом ОЛ	9	7
	% от количества больных на данном этапе терапии	5	5
Паллиативная терапия	Абс. число	5	5
	% от числа больных с данным вариантом ОЛ	14	9
	% от количества больных на данном этапе терапии	62,5	56

Грамотрицательная микрофлора при ОЛ преобладала при ОМЛ ($n=35 - 62,5\%$) и при ОЛЛ ($n=20 - 59\%$) над грамположительной ($n=21 - 37,5\%$ и $n=14 - 41\%$ соответственно). Грамположительная флора (в большинстве случаев *S. Pneumonia*) является возбудителем ВП и РНП; грамотрицательная – возбудителем ПНП. Отмечено большое количество ассоциаций возбудителей НП при ОЛ: ОМЛ – 33% ($n=19$), ОЛЛ – 32% ($n=11$). В значительном количестве ИЭ возбудителя выделить не удалось (35% при ОМЛ и 34% при ОЛЛ). Таблица 3. *S. pneumonia* как причинный возбудитель был верифицирован при ОЛ только в 16 случаях (17%) при ВП и РНП.

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

Возбудители пневмоний у больных ОЛ

Возбудитель		ОМЛ		ОЛЛ	
		Моноинфекции	Ассоциации	Моноинфекции	Ассоциации
1.	<i>S. pneumoniae</i>	5	5	3	3
2.	<i>S. aureus</i>	1	3	1	3
3.	<i>S. viridans</i>	3	4	1	2
4.	<i>S. epidermidis</i>	-	-	-	1
5.	<i>K. pneumoniae</i>	1	7	3	2
6.	<i>Acinetobacter</i>	1	3	-	1
7.	<i>Escherichia coli</i>	4	6	2	4
8.	<i>Enterobacter spp</i>	1	4	1	2
9.	<i>H. influenzae</i>	-	2	-	2
10.	<i>P. aeruginosa</i>	2	4	1	2
11.	не установлен	20		12	

Малосимптомный вариант пневмонии был в первую очередь обусловлен агранулоцитозом после химиотерапии (n= 50; 54%). Локальные проявления воспалительного очага в легких отсутствовали или были выражены слабо на фоне нейтропении 4-й степени. Непродуктивный кашель отмечен только в 26 случаях (52%). Ни у одного пациента в легких не удалось выслушать хрипы, только жесткое или ослабленное дыхание, в 10 случаях (20%) аускультативных изменений не диагностировано. В то же время у большинства больных ведущими клиническими проявлениями были тяжелая интоксикация, лихорадка. В 25 случаях пневмония дебютировала клиникой тяжелой дыхательной недостаточности (ДН) (50% от всех пневмоний с малосимптомным вариантом ПНП), в 10 случаях (20%) клиникой инфекционно-токсического шока. Стандартное рентгенологическое исследование часто давало негативный результат. Во всех случаях диагноз был установлен после выполнения КТ. До повышения количества лейкоцитов более $1 \times 10^9/\text{л}$ была характерна низкая эффективность антибактериальной терапии. После повышения количества лейкоцитов и нейтрофилов у большинства пациентов отмечалось улучшение самочувствия, уменьшение интоксикации, нормализовалась температура тела, но начинала появляться классическая физикальная картина пневмонии (кашель с гнойной мокротой, жесткое дыхание, влажные хрипы и т.д.), и определялась инфильтрация при стандартном рентгенологическом исследовании, течение переходило в классический типичный вариант.

Клинические и рентгенологические особенности ПНП при агранулоцитозе объясняются значительным снижением количества нейтрофилов, в результате чего в легких не формируется плотный воспалительный фокус, дающий физикальную и рентгенологическую картину пневмонии. Легочные проявления воспалительного очага у этих пациентов очень скудные, иногда полностью отсутствуют. При увеличении количества нейтрофилов, в легких появляются проявления воспалительной клеточной реакции, в результате чего появляются признаки характерной аускультативной и рентгенологической картины. У всех больных с нейтропенией IV ст. пневмония носила тяжелое и затяжное течение.

По нашему мнению у больных с нейтропенией IV ст. при присоединении лихорадки следует выполнять КТ легких независимо от данных физикального исследования. *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° С, 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 (подгруппа 1В).



Часто в дебюте имел место *скрытый* вариант НП (n=30; 33%), когда клинические проявления острого лейкоза, агранулоцитоза или обострившейся на этом фоне коморбидной патологии преобладали над клиникой пневмонии и нивелировали («скрывали») ее симптомы. Кроме тяжелой нейтропении, развитию этого варианта способствовали тяжелый геморрагический (n=22) и анемический (n=18) синдромы, нейрорлейкемия (n=8), некротическая энтеропатия (n=10),

лейкемическая инфильтрация внутренних органов (n=10), токсический гепатит (n=8). Специфическая лихорадка была зарегистрирована до присоединения пневмонии в 20 случаях, еще в 10 случаях лихорадка присоединилась на фоне некротической энтеропатии до диагностики ПНП. При декомпенсации сердечно-сосудистой патологии с недостаточностью кровообращения по малому кругу (n=4) и обострении ХОБЛ (n=8) аускультативная картина в легких характерная для этих заболеваний преобладала. На этом фоне встречались затруднения в диагностике пневмонии в 1-3 сутки от ее присоединения, поскольку в данных ситуациях симптомы пневмонии могли оставаться «незамеченными». Во всех случаях диагностике НП помогло КТ-исследование. *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.

В сравнении с подгруппой 1А при ОЛ с типичным вариантом течения пневмонии была отмечена замедленная динамика таких симптомов, как повышение температуры ($p < 0,05$), тахикардия ($p < 0,01$), гипотония ($p < 0,01$), цианоз ($p < 0,05$), продолжительность хрипов ($p < 0,01$), а также замедленная рентгенологическая динамика ($p < 0,05$). При малосимптомном и скрытом течении пневмонии отмечалась замедленная динамика всех клинических, лабораторных и рентгенологических проявлений воспалительного процесса в легких, по сравнению с соответствующими подгруппами контроля (рис. 1-3).

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

Предикторами летального исхода пневмоний у пациентов с гемобластозами традиционно считаются осложнения: сепсис, острая дыхательная недостаточность, ИВЛ (Галстян Г.М. и соавт., 2010, Картыш С.А., 2017). Полностью соглашаясь с данными постулатами, провели оценку связи летального исхода при ОЛ с дополнительным рядом факторов, предшествующих развитию пневмонии и присоединившихся на ее фоне. Статистические исследования показали, что риск развития летального исхода при ОЛ обусловлен следующими факторами: статус 3-4 по шкале ECOG (ОШ – 38, ДИ – 8-180, χ^2 – 33, $p < 0,001$), наличие рецидива ОЛ (ОШ=15,4, ДИ – 5,3-44, χ^2 – 28, $p < 0,001$), *Pseudomonas aeruginosa* как причинный возбудитель пневмонии (ОШ – 11, ДИ – 1,3-92, χ^2 – 5,4, $p = 0,02$), 3-4 степень коморбидности по шкале CIRS по заболеваниям бронхолегочной системы (ОШ=10, ДИ – 1,2-83, χ^2 – 4,2, $p = 0,039$), двусторонняя локализация пневмонии (ОШ=9,3, ДИ – 3-26, χ^2 – 18, $p < 0,001$), тяжесть состояния более 16 б. по шкале APACHE II (ОШ=8,9, ДИ – 4-24, χ^2 – 7, $p = 0,008$), *Klebsiella pneumoniae* как причинный возбудитель (ОШ – 4,8, ДИ – 1,2-19, χ^2 – 4,5, $p = 0,03$), длительность нейтропении $< 0,5 \times 10^9$ /л более 10 дней (ОШ=4,8, ДИ – 1,9-12, χ^2 – 10, $p = 0,002$), скрытый вариант течения НП (ОШ=4,5, ДИ – 1,7-11,6, χ^2 – 9,2, $p = 0,003$), возраст старше 60 лет (ОШ=4,2, ДИ – 1,3-14,3, χ^2 – 4,5, $p = 0,03$), тяжелый геморрагический синдром (ОШ – 2,7, ДИ – 1,1-6,4, χ^2 – 4,2, $p = 0,04$). Не значимыми оказались такие факторы, как: тяжесть анемического синдрома, малосимптомный и типичный варианты пневмонии, поражение кишечника, другие возбудители пневмоний за исключением *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Связанными с гемобластозом являются такие факторы как статус по шкале ECOG (ОР=12,3, ДИ – 3-47), рецидив (ОР=5,0, ДИ – 2,3-10), тяжесть и длительность нейтропении (ОР=2,16, ДИ – 1,4-3,3), скрытый вариант течения

НП (ОР=2, ДИ – 1,3-3,1), тяжелый геморрагический синдром (ОР=1,759, ДИ – 1,04-2,9). Таким образом, ведущее значение имеет тяжесть состояния самого пациента ОЛ (статус по шкале ECOG и рецидив заболевания). У курабельных больных исход пневмонии в большинстве случаев был благоприятным.

Пневмонии являются одним из наиболее распространенных инфекционных осложнений *хронического лимфолейкоза* (ХЛЛ) – 75 человек (39%) в 85 ИЭ. Средний возраст пациентов - $58 \pm 6,5$ лет. Заболеваемость пневмониями увеличивается в процессе опухолевой прогрессии: наибольшая была отмечена у пациентов в стадии С по классификации Binet (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), очень редко в стадии А – 5 случаях (12% от больных ХЛЛ в этой стадии, 7% от всех пневмоний). При ХЛЛ диагностировали как НП – n=40 (47%) (из них РНП – 10 чел, 25% и ПНП 30 чел, 75%), так и ВП (n=45, 53%). Двусторонняя локализация пневмонии диагностирована в 30, односторонняя в 55 случаях. В 10 случаях (13%) диагностирована долевая пневмония.

Большее количество НП зарегистрировано у пациентов с синдромом Рихтера, получающих лечение по протоколам злокачественных лимфом (67% от всех пациентов с этим синдромом), а так же у 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%).

Риск присоединения пневмонии при ХЛЛ был связан со следующими факторами: тяжелая гипогаммаглобулинемия (ОШ=12,7, ДИ – 2,8-58, χ^2 – 14, $p < 0,001$), статус 3-4 по шкале ECOG (ОШ=4,5, ДИ – 2,3-8,8, χ^2 – 20, $p < 0,001$), стадия С по классификации Binet et al., 1981 (ОШ=3,3, ДИ – 1,2-6,5, χ^2 – 13, $p < 0,001$), рецидив заболевания (ОШ=2,2, ДИ – 1,2-4, χ^2 – 5, $p = 0,018$). Т.о., тяжесть состояния пациента по основному заболеванию на последних этапах опухолевой прогрессии играет ведущую роль при осложнении гемобластоза пневмонией. Незначимыми оказались такие факторы как возраст, коморбидность, анемический и геморрагический синдромы. Таким образом, ведущим фактором является иммунодефицит, в первую очередь гипогаммаглобулинемия. Показатели гуморального иммунитета при ХЛЛ приведены в таблице 4.

Для РНП и части ПНП был характерен типичный вариант (n=17, 42,5%), при ПНП часто отмечали скрытый и малосимптомный варианты пневмонии.

Скрытый вариант НП при ХЛЛ встречался в 25% (n=10) всех НП. Этот вариант течения воспалительного процесса был характерен для пациентов в терминальной стадии ХЛЛ, в т.ч. с трансформацией в синдром Рихтера (n=5). Клиника терминальной стадии ХЛЛ: генерализованная лимфаденопатия (n=10), гепатоспленомегалия (n=10), специфический лимфопролиферативный плеврит (n=5), компрессионный синдром (n=10), кахексия (n=10), анорексия (n=10), геморрагический синдром (n=5), 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 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. (n=3), 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 (n=2).

Таблица 4

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

Показатель		3 контр. группа (n=15)	Стадия А (n=5)	Стадия В (n=25)	Стадия С (n=45)
Иммуноглобулины, 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 В/С и А, P3 между показателями с стадиях В и С					

Малосимптомный вариант течения НП зарегистрирован в 32,5% (n=13) 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. Диагноз всем пациентам был установлен после проведения КТ. Развитие малосимптомного варианта НП мы связываем с тяжелым иммунодефицитом, использованием цитостатической и, в ряде случаев, гормональной терапии, влияющей на реактивность организма, и пожилым возрастом больных ХЛЛ.

Возбудители НП при ХЛЛ представлены в таблице 5. В 13 случаях (32,5%) возбудители диагностированы в моноинфекции, в 14 (35%) – в ассоциации микроорганизмов, установить возбудителя не удалось в 13 случаях (32,5%). При ХЛЛ грамотрицательная флора как возбудитель НП (23 возбудителя – 56%) незначительно преобладала над грамположительной (18 – 44%).

Тяжелое течение НП отмечено в 30 случаях (75%), средней степени тяжести – в 10 (25%). Динамика основных симптомов у пациентов с ХЛЛ, осложнившегося различными вариантами НП, представлена на рис. 4-6. 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. При этом учитывали, что у больных ХЛЛ на поздних этапах опухолевой прогрессии, особенно при трансформации в синдром Рихтера, у которых отмечались скрытый и малосимптомный варианты пневмонии, такие клинические проявления как повышение температуры, тахикардия, гипотония, ускорение СОЭ, одышка могут быть проявлением терминальной стадии гемобластоза. 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.

Таблица 5

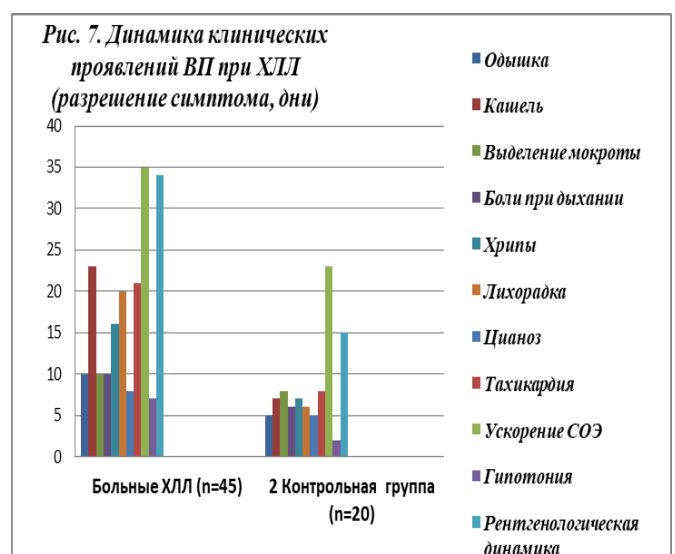
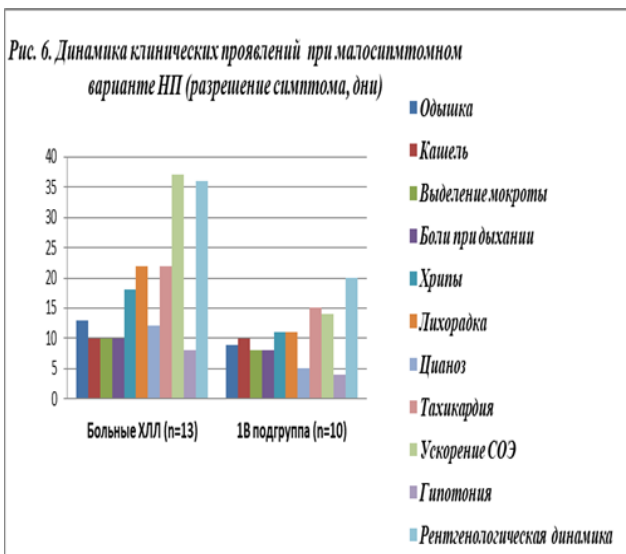
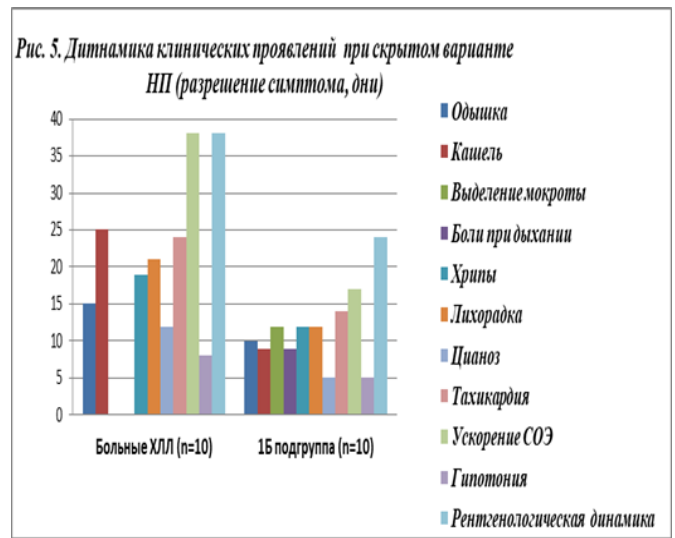
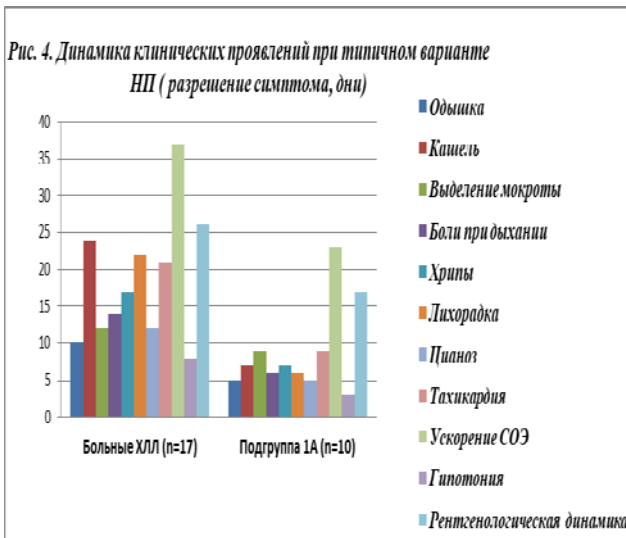
Возбудители пневмоний у больных ХЛЛ

Возбудитель	Нозокомиальные		Внебольничные	
	Моноинфекции	Ассоциации	Моноинфекции	Ассоциации
<i>S. pneumoniae</i>	10	4	14	7
<i>S. aureus</i>	-	2	-	2
<i>K. pneumoniae</i>	-	4	-	2
<i>Acinetobacter</i>	-	3	-	
<i>Escherichia coli</i>	3	6	-	3
<i>Enterobacter spp</i>	-	4	-	
<i>H. influenzae</i>	-	1	-	3
<i>P. aeruginosa</i>	-	2	-	
<i>S. viridans</i>	-	2	-	1
Этиология не установлена	13		22	

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

ВП были зарегистрированы в 53% при ХЛЛ (n=45). Их диагностировали в интервалах между циклами при проведении индукционной терапии (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 была зарегистрирована только у одного пациента получавшего амбулаторно ибрутиниб. Очень редко ВП регистрировали у больных в стадии А, не нуждающихся в цитостатической терапии (n=5) и в длительной ПР без поддерживающей терапии (n=5). В 8 случаях пациенты поступали с пневмонией в стационар, где у них впервые был диагностирован гемобластоз.

В 35 случаях имел место классический, типичный вариант ВП. Только у 6 больных в терминальной стадии ХЛЛ, получавших амбулаторно паллиативную терапию был зарегистрирован скрытый вариант ВП, в 4 случаях в перерывах между циклами курсового лечения – малосимптомный.



При ВП грамположительная флора (75%) преобладала над грамотрицательной (25%). В 14 случаях (31%) имела место моноинфекция, в 9 (20%) ассоциации микроорганизмов. В 22 случаях (49%) возбудитель не был выявлен. Таблица 5.

Тяжелое течение ВП отмечено у 20 пациентов (44%), средней степени тяжести – 15 (33%), легкой – 10 (23%). 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 7).

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

Неблагоприятный прогноз при пневмониях у больных ХЛЛ связан со следующими факторами: скрытый вариант течения НП (ОШ=20, ДИ – 5-75, $\chi^2 = 23$, $p < 0,001$), стадия С по классификации J. Vinet et al. (ОШ=10, ДИ – 2-47, $\chi^2 =$

9,8, $p=0,002$), 3-4 степень коморбидности по шкале CIRS по заболеваниям сердечно-сосудистой (ОШ=10, ДИ – 3-35, $\chi^2 - 15$, $p<0,001$) и дыхательной (ОШ=6,8, ДИ – 1,5-30, $\chi^2 - 5,5$, $p=0,019$) систем, тяжесть состояния более 16 б. по шкале APACHE II (ОШ=9,8, ДИ – 5-23, $\chi^2 - 8$, $p=0,03$), статус 3-4 по шкале ECOG (ОШ=8,2, ДИ – 2,2-30, $\chi^2 - 10$, $p=0,002$), выявление в качестве причинного возбудителя *Klebsiella pneumonia* (ОШ=6,6, ДИ – 1,2-19, $\chi^2 - 4,5$, $p=0,03$), возраст старше 60 лет (ОШ=5,9, ДИ – 1,9-18, $\chi^2 - 9,2$, $p=0,003$), двусторонняя локализация пневмонии (ОШ=5,4, ДИ – 1,8-15, $\chi^2 - 8,7$, $p=0,04$), наличие тяжелой тромбоцитопении и геморрагического синдрома (ОШ=6,3, ДИ – 1,4-29, $\chi^2 - 4,7$, $p=0,03$), тяжелая гипогаммаглобулинемия (ОШ=4, ДИ – 1,4-11,6, $\chi^2 - 6,1$, $p=0,014$), возникновение пневмонии в стационаре (ОШ=3,9, ДИ – 1,3-11,3, $\chi^2 - 5,4$, $p=0,02$). Т.о., ведущими факторами неблагоприятного исхода пневмонии являются тяжесть состояния пациента по основному заболеванию и высокая коморбидность у лиц пожилого возраста, в котором чаще и диагностируется ХЛЛ. Незначимыми оказались такие факторы как рецидив ХЛЛ, тяжесть анемического синдрома, малосимптомный и типичный варианты пневмонии, другие возбудители пневмонии.

Среди вышеперечисленных факторов риска, связанными с гемобластозом являются скрытый вариант течения НП (ОР=5,75, ДИ – 2,9-11), стадия С (ОР=6,65, ДИ – 1,6-26), статус 3-4 по шкале ECOG (ОР=5,33, ДИ – 1,7-16), тяжелые гипогаммаглобулинемия (ОР=2,85, ДИ – 1,2-6,3) и геморрагический синдром (ОР=3, ДИ – 1,5-6). Остальные факторы характерны для самой пневмонии и пациента.

S. pneumonia является причинным возбудителем НП в 34% (14 случаев), ВП в 66% (21 случай) и в 48% случаев от общего количества возбудителей пневмонии при ХЛЛ, поэтому обоснованной является вакцинация таких пациентов пневмококковой вакциной.

Тяжелая 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/или IgM и рецидивирующих инфекциях, таким больным показана заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов.

Пневмонии являются одним из наиболее распространенных инфекционных осложнений **множественной миеломы** (ММ) – 26%. При ММ пневмонии чаще присоединялись у пациентов при наличии ПН – 22 пациента (69%) в 25 случаях: стадии ПIV – 20 и ПВ – 2 человека и/или с ограничением движений вследствие остеодеструктивного процесса ($n=10$, в 12 случаях, стадия ПIIA). У больных на ранних стадиях ММ пневмонии не регистрировали. Риск присоединения пневмонии при ММ был обусловлен следующими факторами: ХБП 3Б-5 ст (ОШ=10, ДИ – 4,2-20, $\chi^2 - 27$, $p<0,001$), статус 3-4 по шкале ECOG (ОШ=2,9, ДИ – 1,3-6,7, $\chi^2 - 5,6$, $p=0,018$), рецидив ММ (ОШ=2,9, ДИ – 1,2-6,8, $\chi^2 - 5,3$, $p=0,02$), т.е. ведущей причиной присоединения пневмонии была тяжесть состояния пациентов на последних стадиях опухолевой прогрессии. Незначимыми оказались такие показатели как анемический, геморрагический синдромы, тяжелая нейтропения, возраст, коморбидность.

НП диагностировали при ММ в 20 случаях (54%), из них 5 РНП (25% от всех НП), и ПНП в 15 случаях (75%); ВП в 17 случаях (46%). При ММ грамотрицательная флора (70%) в качестве причинного возбудителя преобладала над грамположительной (30%) при ПНП. Грамположительная флора преобладала при РНП и ВП (таблица 6).

Таблица 6.

Возбудители пневмонии у больных ММ

Возбудитель	Больные ММ II и IIIВ стадии. ХБП 3Б-5 ст. (n=25)				Больные в IIIА стадии. Без почечной недостаточности (n=12)			
	НП (n=13)		ВП (n=12)		НП (n=7)		ВП (n= 5)	
	Моно- инфек- ция	Ассо- циация	Моно- инфек- ция	Ассо- циация	Моно- инфек- ция	Ассоци- ация	Моно- инфек- ция	Ассо- циация
<i>S. pneumoniae</i>	2	-	4	4	-	2	2	1
<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>	-	2	-	1	-	-	-	1
не установлен	3		3		2		2	

РНП (n=5, 25%) и ВП при ММ в большинстве случаев имели типичное течение. ПНП – скрытый или малосимптомный варианты.

У больных с пневмониями, присоединившимися на фоне ХБП 3Б-5 ст, на первое место выступали клинические проявления ПН и костномозгового синдрома, у этих пациентов диагностирован *скрытый вариант* ПНП (n=8, 40%). Лихорадка присоединялась на фоне выраженной слабости, тошноты, рвоты, сухости кожного покрова и склер, артериальной гипертензии, тахикардии, анорексии, болевого синдрома в костях грудной клетки. У 3-х пациентов не было гипертермии. Только у 3 больных ММ, осложнившейся ПН, отмечались кашель и отделение мокроты. Выслушать типичную для пневмонии аускультативную картину в лёгких в данных ситуациях удавалось не всегда, из-за лёгочных проявлений уремии (жесткое дыхание, влажные хрипы в нижних отделах лёгких, гидроторакс). Ускорение СОЭ характерно для большинства больных ММ, поэтому при диагностике пневмонии нельзя ориентироваться на этот показатель. Скрытый вариант НП диагностирован у 5 пациентов с обострением сердечно-сосудистой патологии на фоне ММ и ее лечения. Болевой синдром в грудной клетке у пациентов ММ с выраженными деструкциями грудины, рёбер и позвоночника присутствует всегда, что также затрудняет своевременную диагностику пневмонии. У пациентов со скрытым течением НП диагностировать воспалительный процесс в легких удалось только после проведения КТ.

В 35% случаев (n=7) ПНП протекала с *малосимптомным* вариантом, когда повышение температуры на протяжении нескольких суток было единственным проявлением воспалительного очага. Данный вариант пневмонии был зарегистрирован у пациентов с нейтропенией (I-III ст – 3, IV – 4 человека) после

проведения программной терапии. Этот вариант пневмонии при ММ характеризовался отсутствием кашля (n=3) или непродуктивным кашлем (n=4), ослабленным (n=5) или везикулярным (n=2) дыханием, субфебрильной температурой тела (n=3) или лихорадкой более 38°C (n=4, 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 обусловлено нейтропенией, ПН и применением цитостатической и гормональной терапии.

Тяжелое течение НП отмечено в 17 случаях, средней степени тяжести в 3. Наиболее тяжело протекала пневмония у пациентов со скрытым и малосимптомными вариантами НП (рис. 8 – 10). Летальный исход при НП был констатирован у 15 пациентов в терминальной стадии заболевания.

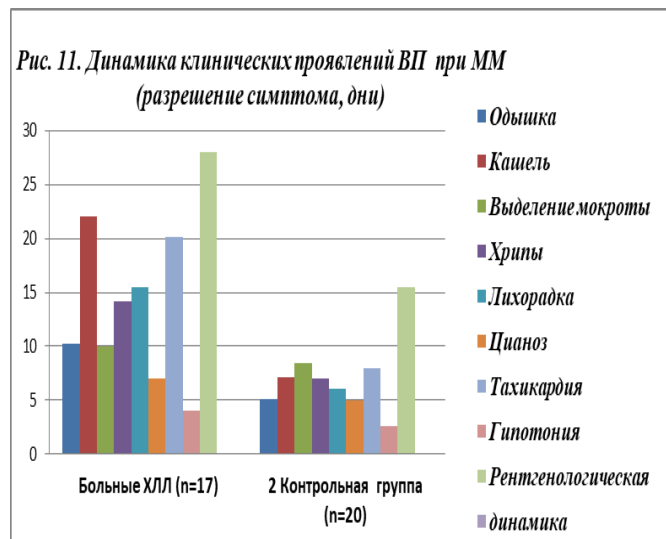
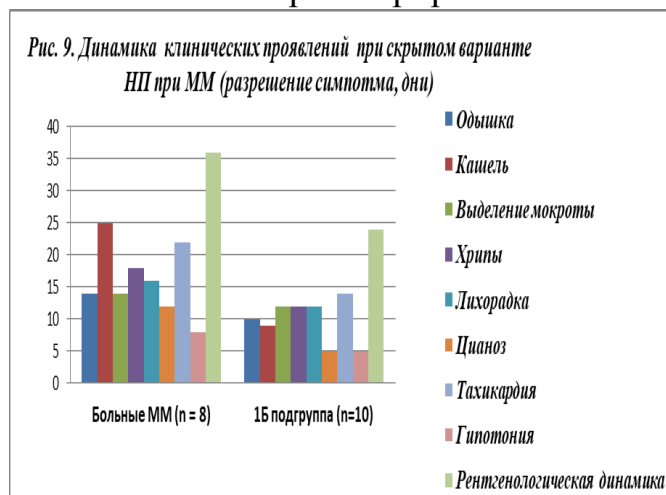
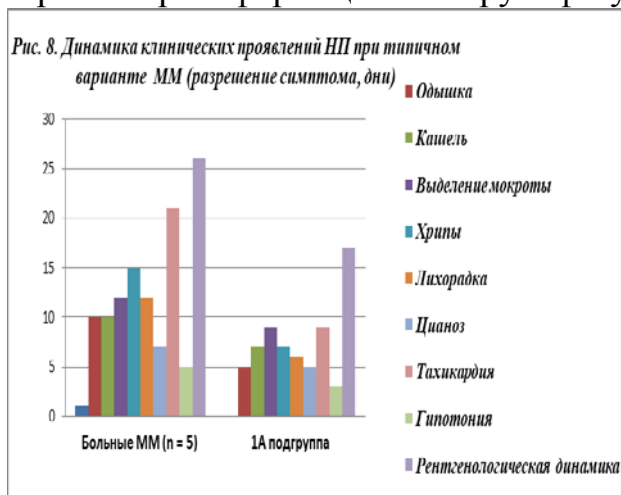
Зарегистрировано 17 случаев ВП у пациентов с ММ. У 13 имел место типичный вариант воспалительного процесса в легких, у 4-х – малосимптомный. Пневмонии у них развивались в промежутках между курсами программного лечения (n=8), при проведении поддерживающей (n=5) или паллиативной терапии в амбулаторных условиях (n=4). Тяжелое течение ВП отмечено в 7 случаях, средней степени тяжести – в 6, легкое – в 4-х случаях.

У больных ММ отмечена замедленная динамика следующих симптомов ВП: одышка, хрипы, длительность гипертермии, тахикардия, и замедленная рентгенологическая динамика. У 4-х пациентов на паллиативной терапии констатирован летальный исход (рис. 11).

Неблагоприятный прогноз пневмонии при ММ связан со следующими факторами: статус 3-4 по шкале ECOG (ОШ=16, ДИ – 1,8-146, $\chi^2 - 7$, p=0,008), 3-4 степень коморбидности по шкале CIRS по заболеваниям сердечно-сосудистой системы (ОШ=12,6, ДИ – 0,3-0,47, $\chi^2 - 6,4$, p=0,012), рецидив ММ (ОШ=5,7, ДИ – 1,2-26, $\chi^2 - 3,9$, p=0,047), ассоциация причинных возбудителей пневмонии (ОШ=9, ДИ – 1,4-46, $\chi^2 - 5,7$, p=0,017), скрытый вариант течения НП (ОШ=7,8, ДИ – 1,3-47, $\chi^2 - 4,1$, p=0,042), тяжесть состояния более 16 б. по шкале APACHE II (ОШ=8,2, ДИ – 1,8-29, $\chi^2 - 3,9$, p=0,03), двусторонняя локализация воспалительного процесса (ОШ – 5,6, ДИ – 1,1-27, $\chi^2 - 4,8$, p=0,02), тромбоцитопения и тяжелый геморрагический синдром (ОШ=6,6, ДИ – 1,3-33, $\chi^2 - 7,1$, p=0,008). Незначимыми оказались возраст больного, ПН, анемия, малосимптомный и типичный варианты пневмонии, коморбидность по другим заболеваниям, тяжесть и длительность нейтропении, все возбудители пневмонии в моноинфекции. Т.е., основные причины неблагоприятного исхода пневмонии при ММ – тяжесть состояния пациента в связи с парапротеинемическим гемобластозом и высокая степень коморбидности.

Среди этих факторов связанными с гемобластозом являются: статус по шкале ECOG (ОР=7,5; ДИ – 1,1-5,2), рецидив (ОР=3,1; ДИ – 1,04-9), скрытый вариант течения НП (ОР=2,7; ДИ – 1,3-5,5), тяжелый геморрагический синдром (ОР=2,7; ДИ – 1,2-5,7).

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 фазе бластного криза, у 18 пациентов (60%) в 18 случаях: 4 пациента с ХМЛ (50% от числа всех больных ХМЛ в острой фазе), 12 с ПМФ (67%) и 2 с ИП (50%). Все НП, т.к. пациенты получали лечение в условиях стационара, в большинстве случаев – поздние. При ЭТ трансформации в острую фазу и пневмоний не зарегистрировано.



Установлена связь следующих показателей с развитием пневмонии у больных в острой фазе ХМПЗ: статус 3-4 по шкале ECOG (ОШ=17,2, ДИ – 1,8-164, $\chi^2 – 6,3$, $p=0,013$), нейтропения $<0,5 \times 10^9/л$ (ОШ=6,2, ДИ – 1,2-37, $\chi^2 – 5$, $p=0,024$). Отмечается незначительное преобладание грамотрицательной флоры (53%) как возбудителей пневмонии над грамположительной.

В 9 случаях в дебюте пневмонии имел место *скрытый вариант* НП. Преобладали клинические проявления терминальной стадии гемобластоза: лихорадка, болевой синдром в костях, значительная спленомегалия, вызывающая компрессионный и болевой синдромы в брюшной и левой половине грудной полости, кахексия, выраженный геморрагический синдром. На этом фоне клинические проявления пневмонии либо нивелировались, либо были слабо выражены, что затрудняло диагностику пневмонии до выполнения КТ и проведения

бактериологических исследований.

Малосимптомный вариант НП в острую фазу ХМПЗ был зарегистрирован у 5 больных. Он характеризовался отсутствием явной физикальной симптоматики 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.

Современная терапия ХМЛ с использованием ингибиторов тирозинкиназ, способствует купированию бластного криза. У этих пациентов прогноз благоприятный. При бластном кризе ПМФ и ИП прогноз был неблагоприятный. Летальный исход при ХМПЗ в стадии бластного криза является следствием терминальной стадии гемобластоза (статус 3-4 по шкале ECOG, ОШ=38, ДИ – 3,7-395, χ^2 – 3,7-395, $P=0,007$) и тяжести пневмонии более 16 б. по шкале APACHE II (ОШ=16, ДИ – 2,6-93, χ^2 – 8, $P=0,004$).

Анализ чувствительности и резистентности наиболее часто регистрируемых штаммов возбудителей пневмонии при гемобластозах показал следующие результаты. *S.pneumoniae* сохранил чувствительность к амоксициллину/клавуланату (98%), цефтриаксону (95%), цефотаксиму (90%), амикацину (73%). *S.aureus* оказался чувствительным к амикацину (75%), ципрофлоксацину (65%), амоксициллину/клавуланату (80%), цефтриаксону 90%. *Klebsiella pneumoniae* была 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. У *Pseudomonas aeruginosa* сохранена чувствительность к амикацину (75%), меропенему (68%), имипинему (75%), дорипенему (58%), цефоперазону/сульбактаму (68%) и оказалась устойчивой к амоксициллину/клавуланату (85%), ципрофлоксацину (82%), цефтазидиму (70%). *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%).

С учетом факторов риска неблагоприятного исхода пневмоний при гемобластозах, этиологической структуры, чувствительности и резистентности возбудителей, при скрытом и малосимптомном вариантах ПНП до верификации причинного возбудителя или при невозможности его верификации, предпочтителен деэскалационный (комбинированный) подход к антибиотикотерапии. Лечение ВП и РНП в случае их типичного течения возможно в классическом 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 ки-

шечника (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 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 лейкомизацией – 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 ХЛЛЗ 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Синюк А.А. Анализ инфекционных осложнений гемобластозов в Амурской области/ Войцеховский В.В., Груздова А.В., Филатова Е.А., Гоборов Н.Д., Макарова Н.В. Синюк А.А., Кондрахина А.П. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания – 2012. – Вып. 46. – С. 64-70.
2. Синюк А.А. Анализ заболеваемости гемобластозами в Амурской области/ Синюк А.А., Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Филатова Е.А., Груздова А.В., Макарова Н.В., Дер-дюк Е.М. // Новые технологии в терапии и профилактической медицине – 2012. – С. 20-22.
3. Синюк А.А. Анализ инфекционных осложнений гемобластозов/ Синюк А.А., Войцеховский В.В. // XII международный конгресс Доказательная медицина – основа современно-го здравоохранения – Хабаровск: ИПКСЗ, – 2013. – С. 46-47.
4. Синюк А.А. Диагностика и лечение пневмоний у больных гемобластозами при развитии миелотоксического агранулоцитоза/ Синюк А.А. // Амурский медицинский журнал. – 2013 -№1(1). – С. 57-60.
5. Siniuk A.A. Infectious complications in patients with hematological malignancies Voitsekhovskiy V.V., Filava E.A., Gruzdova A.V., Yesenina T.V., Makarova N.V., Siniuk A.A. // Amur Medical Journal. – 2013. – Vol.2(02). – P. 138-143.
6. Синюк А.А. Ретроспективный анализ инфекционных осложнений у больных

гемобластомами/ Синюк А.А. //Амурский медицинский журнал. – 2014. – №1(5). – С.66-70.

7. Синюк А.А. Эпидемиология онкогематологических заболеваний в Амурской области/ Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Есенина Т.В., Синюк А.А., Филатова Е.А., Макарова Н.В., Осипова Е.А. // Амурский медицинский журнал. – 2015. – №3(7). – С.61-66.

8. Синюк А.А. Диагностика и лечение пневмонии при агранулоцитозе/ Синюк А.А., Войцеховский В.В., Григоренко А.А. / Материалы VI съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока: сборник статей - Благовещенск: ГБОУ ВПО «Амурская ГМА», – 2015. – С. 114-116.

9. Синюк А.А. Ретроспективный анализ инфекционных осложнений гемобластозов Синюк А.А. / Качественная клиническая практика: сборник статей. – Хабаровск: Издательство ДВГМУ, 2015. – С. 78-82.

10. Синюк А.А. Диагностика и лечение пневмонии у больных гемобластомами при развитии агранулоцитоза/ Синюк А.А. / Актуальные вопросы терапевтической практики: сборник статей. – Хабаровск: Издательство ДВГМУ, – 2016. – С. 63-67.

11. Синюк А.А. Особенности пневмоний у пациентов с гемобластомами в Амурской области/ Синюк А.А., Войцеховский В.В. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – Вып. 76. – С. 46-53.

12. Синюк А.А. Плевриты у больных хроническим лимфолейкозом/ Синюк А.А., Войцеховский В.В. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – Вып. 78. – С. 99-103.

13. Синюк А.А. Пневмонии у больных гемобластомами на фоне программной химиотерапии/ Синюк А.А. // Амурский медицинский журнал. – 2021. – №31. – С. 42-48.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАЛ	бронхоальвеолярный лаваж	ОМЛ	острые миелоидные лейкозы
БК	бластный криз	ОШ	отношение шансов
БС	бронхиальный смыв	ОР	относительный риск
ВП	внебольничная пневмония	ПН	почечная недостаточность
ДИ	доверительный интервал	ПМФ	первичный миелофиброз
ДН	дыхательная недостаточность	ПНП	поздняя нозокомиальная пневмония
ИВЛ	искусственная вентиляция легких	РНП	ранняя нозокомиальная пневмония
ИП	истинная полицитемия	ХБП	хроническая болезнь почек
ИЭ	инфекционный эпизод	ХЛЛ	хронический лимфолейкоз
КТ	компьютерная томография	ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ММ	множественная миелома	ХЛПЗ	хронические лимфопролиферативные заболевания
МН	миеломная нефропатия	ХМЛ	хронический миелолейкоз
НИ	нозокомиальная инфекция	ХМПЗ	хронические миелолипролиферативные заболевания
НП	нозокомиальная пневмония		
ОЛЛ	острый лимфобластный лейкоз		