

УДК 616-006.6:616.24:616-095

МИКРОФЛОРА НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЁГКИХ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ

© Шевцов В.В., Жакот А.Н., Митрохин С.Д., Миронов А.Ю., Забазный Н.П., Соколов А.А.

Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии

Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва

E-mail: profmironov@mmscience.ru

Изучена микрофлора нижних дыхательных путей у больных с онкологическими заболеваниями лёгкого с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ). Проведены исследования мокроты в трёх группах: основная группа - 60 больных раком лёгкого и ХОБЛ; 2 группа - 30 больных раком лёгкого без ХОБЛ; 3 группа - 15 пациентов без рака лёгкого и ХОБЛ. При сравнении микрофлоры нижних дыхательных путей между этими группами выявлен достоверный рост удельного веса грамотрицательной микрофлоры в группе с опухолевой патологией лёгких и ХОБЛ (основная группа), где она составляет 22,7% по сравнению с группой больных раком лёгкого без ХОБЛ 14,6% и 7,7% в группе пациентов без рака лёгкого и ХОБЛ. Среди грамотрицательной микрофлоры отмечается появление таких условно-патогенных бактерий, как *E. aerogenes*, *K. Pneumoniae*, *E. coli*, *Acinetobacter spp.*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*.

Ключевые слова: рак лёгкого, хроническая обструктивная болезнь лёгких, микрофлора нижних дыхательных путей.

THE MICROFLORA OF THE LOWER RESPIRATORY TRACT IN PATIENTS WITH LUNG CANCER AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Shevtsov V.V., Jacot A.N., Mitrokhin S.D., Mironov A.Yu., Zabazny N.P., Sokolov A.A.

Microbiology, Virology, Immunology Department

of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

The aim was to study the peculiarities of the microflora of the lower respiratory tract in patients with lung cancer with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The phlegm examination was carried out in three groups. 1 - the main group of 60 patients with lung cancer and COPD. The 2nd group included 30 patients with lung cancer without COPD. The 3d group included 15 patients without lung cancer and COPD. The comparison of the lower respiratory tract flora between the two groups showed the significant increase in the proportion of gram-negative microflora in the group with malignant lung disease and COPD (study group), where it makes up 22.7% compared with a group of lung cancer patients without COPD, and 14.6% and 7.7% in patients without lung cancer and COPD. Among gram-negative microorganisms the appearance and growth of opportunistic bacteria like *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Acinetobacter spp.*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* were marked.

Keywords: lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease, the microflora of the lower respiratory tract.

Рак лёгкого занимает второе место в структуре онкологических заболеваний населения России и первое место среди злокачественных новообразований у мужчин. Ежегодно в России умирает свыше 60 тыс. заболевших раком лёгкого, что составляет более 20% всех умерших от злокачественных опухолей. Причины, обуславливающие возникновение и распространение заболеваемости раком лёгкого - курение, генетические факторы, опасные агенты химической, физической и биологической природы, присутствующие в окружающей среде [5]. В возникновении опухоли немалую роль играет состояние бронхов и лёгких. Предрасполагают к раку лёгкого хронические воспалительные процессы в бронхах и паренхиме лёгких. Среди больных раком лёгких значительная доля приходится на пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) [8]. В России согласно усреднённым данным Минздрава РФ распространённость ХОБЛ в 2002 г. соста-

вила 1610,8 на 100 тыс. населения [10]. Истинная распространённость ХОБЛ среди взрослого населения России по экспертной оценке академика РАМН А.Г. Чучалина превышает 11 млн. человек [9].

Инфекция является основной причиной тяжёлых осложнений и смерти при онкологических заболеваниях [4]. Онкологические больные в обязательном порядке должны рассматриваться как пациенты с высоким риском развития инфекции [3].

Риск развития инфекции у данной категории больных существенно повышен в связи с наличием опухолевой интоксикации, истощения, анемии, длительностью и объёмом оперативных вмешательств, обширной кровопотерей в ходе операции, а также предшествующей химиотерапии или лучевой терапии и/или использования глюкокортикоидных препаратов. Анализ причин смерти выявил, что инфекционные осложнения

являются причиной гибели примерно 1/3 онкологических больных 32%, причём число пациентов, у которых на аутопсии обнаружены нераспознанные проявления инфекции, ещё больше и составляет 42,8% [2]. Инфекционные осложнения не только являются одной из основных причин смерти онкологических больных, но и резко утяжеляют течение послеоперационного периода, являются причиной необходимости повторных операций, осложняют и удлиняют течение междукурсовых периодов химиотерапии, ухудшают качество жизни, приводят к более продолжительному пребыванию в стационаре и повышают стоимость стационарного лечения. Агрессивное химиолучевое лечение практически в 100% приводит к развитию дисбиоза кишечника, при котором наряду с исчезновением индигенной микрофлоры наблюдается вегетация таких микроорганизмов, как дрожжеподобные грибы рода *Candida*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp. и другие. В связи с этим возрастает роль нормальной микрофлоры, которую рассматривают как совокупность множества микробиоценозов, занимающих многочисленные биотопы на коже и слизистых оболочках всех полостей организма, сообщающихся с внешней средой [1, 11].

Одним из наиболее грозных осложнений, приводящих к смерти больных, оперированных по поводу рака лёгкого, является нозокомиальная пневмония. Она развивается через 48 часов и более после госпитализации и занимает ведущее место среди других внутрибольничных инфекций (ВБИ) с частотой 53,4% у пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии [7]. В США число случаев нозокомиальной пневмонии составляет 300 тыс. в год и около 60% случаев смерти от всех ВБИ [6]. Среди всех форм инфекционных осложнений у 569 онкологических больных доля нозокомиальной пневмонии составляла 39% [4].

Развитие инфекционного процесса в лёгких можно рассматривать как нарушение баланса между факторами агрессии, попадающих в дыхательные пути в большом количестве высоковирулентных микроорганизмов, и факторами противоинфекционной защиты. В условиях критического ослабления факторов иммунитета возбудители способны проявить свою патогенность и вызвать развитие инфекционного процесса.

Приоритетными патогенами лёгочных осложнений у больных хирургического профиля являются грамотрицательные условно-патогенные бактерии [13]. Подавляющее большинство этих микроорганизмов имеет «первичное или вторичное» гастроэнтерогенное происхождение [13].

В процессе лечения пациента, страдающего раком лёгкого и ХОБЛ, важно знать состояние микрофлоры нижних дыхательных путей, так как её изучение у больных с опухолями респираторного тракта открывает возможности улучшения диагностики и лечения данной патологии, а также повышение качества жизни онкологического больного.

Цель исследования - изучение микрофлоры нижних дыхательных путей у больных с онкологическими заболеваниями лёгкого, ассоциированными с ХОБЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследована микрофлора мокроты 105 пациентов проходивших обследование и лечение в Московской городской онкологической больнице № 62с 2009 по 2011 гг. Посев клинического материала проводился по общепринятой схеме [12]. Идентификацию выделенных штаммов микроорганизмов осуществляли с использованием автоматического анализатора VITEK 2 (bioMerieux, Франция). Всем пациентам, поступившим с предварительным клиническим диагнозом рак лёгкого, проводилось обследование. В алгоритм обследования входили следующие методы исследования: рентгенография грудной клетки, компьютерная томография грудной клетки, бронхоскопия, ультразвуковое исследование печени, почек, надключичных лимфатических узлов. Верификация диагноза производилась с помощью биопсии при бронхоскопии при центральных раках лёгких и во время операции по результатам срочного гистологического исследования при периферических раках лёгких.

Для определения стадии развития опухоли использовалась международная классификация по системе TNM (1997). Диагностика ХОБЛ осуществлялась на основании исследования анамнеза, клинических данных и исследования функции внешнего дыхания с оценкой ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, где ФЖЕЛ - форсированная жизненная ёмкость лёгких, ОФВ₁ - объём форсированного выдоха за 1-ю секунду. Диагностическим критерием ХОБЛ является снижение ОФВ₁<80% от должной величины в сочетании со снижением ОФВ₁/ФЖЕЛ<70%, а также проведение бронходилатационного теста - повторное исследование функции внешнего дыхания через 15 минут после вдыхания четырех доз сальбутамола по 100 мкг, прирост ОФВ₁ менее 12% характерен для больных ХОБЛ.

По результатам обследования составлены следующие группы: основная группа - 60 чел. с опухолевой патологией лёгких ассоциированной

с ХОБЛ; группа сравнения № 1 - 30 чел. с опухолевой патологией лёгких без ХОБЛ; группа сравнения № 2 - 15 чел. без опухолевой патологии и ХОБЛ.

В основную группу вошло 60 пациентов с диагнозом рак лёгкого и сопутствующей ХОБЛ. Группа включала 56 мужчин и 4 женщины в возрасте от 42 до 81 лет, средний возраст 61,5 лет. У 44 (73,3%) пациентов диагностирована периферическая форма рака и у 16 (26,7%) центральная форма рака лёгкого. В исследуемой группе больных распределение по стадиям по системе TNM было следующим: T1N0M0 (IA) – 13 (21,6%), T2N0M0 (IB) – 15 (25%), T1N1M0 (IIA) - 2 (3,3%), T2N1M0, T3N0M0(IIIB) – 11 (18,3%), T1-3N1-2M0(IIIA) – 18 (30%), T1-4N1-3M0(IIIB) – 1 (1,7%), T1-4N1-3M1 – 0 (0%).

По гистологическому строению выявлены следующие формы рака: 4 (6,7%) типичных карциноидов, 24 (40%) плоскоклеточных, 27 (45%) аденокарцином, 3 (5%) железисто-плоскоклеточных и 2 (3,3%) мелкоклеточных рака. По степени дифференцировки опухоли G1 – 7 (11,7%), G2 – 29 (48,3%), G3 – 22 (36,7%), G4 – 2 (3,3%).

Группа сравнения № 1 включала 30 человек (16 женщин и 14 мужчин) от 30 до 77 лет, средний возраст 57,9 лет. У всех пациентов диагностирован рак лёгких. У 11 (36,7%) центральная форма и у 19 (63,3%) периферическая форма рака лёгких. В исследуемой группе больных распределение по стадиям по системе TNM было следующим: T1N0M0 (IA) – 5 (16,7%), T2N0M0 (IB) – 4 (13,3%), T1N1M0 (IIA) - 1 (3,3%), T2N1M0, T3N0M0(IIIB) - 2 (6,7%), T1-3N1-2M0(IIIA) – 6 (20%), T1-4N1-3M0(IIIB) - 4 (13,3%). T1-4N1-3M1 (IV) – 8 (26,7%). По гистологическому строению определялись следующие формы рака лёгких: 5 (16,7%) карциноидов, 6 (20%) плоскоклеточных, 17 (56,7%) аденокарцином, 2 (6,7%) мелкоклеточных рака. По степени дифференцировки рака выделяют G1 - высокодифференцированный, G2 - умеренно дифференцированный, G3 - низко-

дифференцированный, G4 - недифференцированный. В этой группе G1 – 10 (33,3%), G2 – 11 (36,7%), G3 – 9 (30%), G4 – 0 (0%).

Группа сравнения № 2 включала 15 человек без опухолевой патологии дыхательных путей и без ХОБЛ. Группу составили 7 мужчин и 8 женщин от 24 лет до 75 лет, средний возраст 58,5 лет, с диагнозом эхинококковая киста лёгких (1 чел.), склерозирующая гемангиома (1 чел.), очаговый пневмофиброз (4 чел.), сосудистая мальформация (1 чел.), саркоидоз лёгких (1 чел.), хронический абсцесс (3 чел.), пневмония (3 чел.), цирроз нижней доли лёгкого (1 чел.).

В основной группе преобладали мужчины (93,3%), в группах сравнения было больше женщин (53,3%). Средний возраст по группам примерно одинаков - от 58,5 до 61,5 лет. Распределение пациентов по группам представлено в табл. 1.

При сравнении гистологических форм и степени дифференцировки опухолей в исследуемых группах отмечались равные соотношения (табл. 2). Так наибольшее количество представляли аденокарциномы и далее в порядке убывания плоскоклеточный рак, карциноиды, мелкоклеточный рак. По степени дифференцировки опухолей наибольшее количество умеренно дифференцированных форм и далее в порядке убывания низкодифференцированные и высокодифференцированные раки.

Группа сравнения № 2 состояла из 15 человек без опухолевой патологии дыхательных путей и без ХОБЛ. В группу входило 7 мужчин и 8 женщин от 24 лет до 75 лет, средний возраст 58,5 лет, со следующими диагнозами: эхинококковая киста лёгких – 1 чел., склерозирующая гемангиома – 1 чел., очаговый пневмофиброз – 4 чел., сосудистая мальформация – 1 чел., саркоидоз лёгких – 1 чел., хронический абсцесс – 3 чел., пневмония – 3 чел., цирроз нижней доли лёгкого – 1 чел.

При сравнении групп по возрасту и полу видно, что в основной группе преобладали мужчины

Таблица 1

Стадии и локализации опухолей в исследуемых группах

Стадия	Основная группа		Группа сравнения № 1	
	абс.	%	абс.	%
IA	13	21,6%	5	16,7%
IB	15	25%	4	13,3%
IIA	2	3,3%	1	3,3%
IIIB	11	18,6%	2	6,7%
IIIA	18	30%	6	20%
IIIB	1	1,7%	4	13,3%
IY	0	0%	8	26,7%
Центральный	16	26,7%	11	36,7%
Периферический	44	73,3%	19	63,3%

Таблица 2

Гистологическая характеристика и степень дифференцировки опухолей в исследуемых группах

Гистологическая характеристика	Основная группа		Группа сравнения № 1	
	абс.	%	абс.	%
Карциноид	4	6,7%	5	16,7%
Плоскоклеточный	24	40%	6	20%
Аденокарцинома	27	45%	17	56,7%
Железисто-плоскоклеточный	3	5%	0	0%
Мелкоклеточный	2	3,3%	2	6,7%
Степень дифференцировки				
Высокая	7	11,7%	10	33,3%
Умеренная	29	48,3%	11	36,7%
Низкая	24	40%	9	30%
Недифференцированные	0	0%	0	0%

Таблица 3

Общая характеристика исследуемых групп больных

Исследуемые группы	К-во чел.	Мужчины		Женщины		Средний возраст
		абс.	%	абс.	%	
Рак лёгкого с ХОБЛ	60	56	93,3	4	6,7	61,5±19,5
Группа сравнения № 1	30	14	46,7	16	53,3	61,9±23,5
Группа сравнения № 2	15	7	46,7	8	53,3	58,5±25,5

(93,3%), тогда как в группах сравнения было больше женщин - 53,3%. Средний возраст по группам был примерно одинаков и составлял от 58,5 до 61,5 лет (табл. 3).

Методы статистической обработки. Результаты исследования обработаны статистически с использованием критериев Стьюдента. Показатели представлены в виде средней арифметической вариационного ряда и её стандартной ошибки ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе сравнения № 1 из мокроты выделен 41 штамм микроорганизмов (табл. 4).

В микробном пейзаже нижних дыхательных путей данных больных преобладали грамположительные кокки рода *Streptococcus*. Удельный вес грамотрицательных бактерий и дрожжеподобных грибов был одинаковым.

В группе сравнения № 2 из мокроты выделено 26 штаммов микроорганизмов (табл. 5). В микробном пейзаже нижних дыхательных путей этих больных также преобладали грамположительные кокки рода *Streptococcus*. Удельный вес грамотрицательных бактерий и дрожжеподобных грибов был разным. По сравнению с группой сравнения № 1, удельный вес грибов рода *Candida* превалировал над удельным весом грамотрицательных бактерий. Ещё одной отличительной чертой мик-

робного пейзажа нижних дыхательных путей больных из группы сравнения № 2 был относительно высокий удельный вес *S. aureus*.

При исследовании образцов бронхиального секрета от 60 пациентов основной группы выделено 97 штаммов микроорганизмов (табл. 6).

Микробный пейзаж нижних дыхательных путей этих больных значительно отличался от такового пациентов групп сравнения № 1 и № 2. В данной группе пул грамположительных бактерий значительно меньше, чем в группах сравнения № 1 и № 2. Пул дрожжеподобных грибов рода *Candida* также был выше, чем в группах сравнения. Удельный вес грамотрицательных бактерий в 1,5 раза больше, чем в группе сравнения № 1 и в 3 раза больше, чем в группе сравнения № 2.

У больных основной группы выделялись такие патогенны, как *E. coli*, *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*.

Проведённое исследование показало, что наиболее вероятными возбудителями лёгочной инфекции у больных с опухолевой патологией лёгких ассоциированной с ХОБЛ могут быть условно-патогенные микробы, которые не являются представителями индигенной микрофлоры этого биотопа организма хозяина: энтеробактерии, псевдомонады, грибы. Их роль в этиопатогенезе нозокомиальной пневмонии, развивающейся в послеоперационном периоде, у этой

Таблица 4

Микрофлора нижних дыхательных путей у больных с
опухолевой патологией лёгких без ХОБЛ

Микроорганизмы	Количество	
	абс.	%
Грамположительные кокки, в том числе:	29	70,7
<i>Streptococcus viridians</i> gr.	20	48,8
<i>Streptococcus pyogenes</i>	6	14,6
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	4,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2,4
Грамотрицательные бактерии, в том числе:	6	14,6
<i>Escherichia coli</i> .	3	7,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2,4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2	4,9
Грибы рода <i>Candida</i> , в том числе:	6	14,6
<i>Candida albicans</i>	5	12,2
<i>Candida glabrata</i>	1	2,4
Всего:	41	100

Таблица 5

Микрофлора нижних дыхательных путей у пациентов
без опухолевой патологии и ХОБЛ

Микроорганизмы	Количество	
	абс.	%
Грамположительные кокки, в том числе:	19	73,1
<i>Streptococcus viridians</i> gr.	13	50
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	7,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	15,4
Грамотрицательные бактерии, в том числе:	2	7,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	3,8
<i>Escherichia coli</i> .	1	3,8
Грибы рода <i>Candida</i> , в том числе:	5	19,2
<i>Candida albicans</i>	5	19,2
Всего:	26	100

Таблица 6

Микрофлора нижних дыхательных путей у пациентов с
опухолевой патологией лёгких и ХОБЛ

Микроорганизмы	Количество	
	абс.	%
Грамположительные кокки, в том числе:	48	49,5
<i>Streptococcus viridians</i> gr.	36	37,1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	9	9,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	3,1
Грамотрицательные бактерии, в том числе:	22	22,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	5,2
<i>Enterobacter</i> spp.	5	5,2
<i>Escherichia coli</i> .	4	4,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1
<i>Acinetobacter</i> spp.	1	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	1
Грибы рода <i>Candida</i> , в том числе:	27	27,8
<i>Candida albicans</i>	27	27,8
Всего:	97	100

категории онкологических больных пока ещё достоверно не подтверждена.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. В группе пациентов с опухолевой патологией лёгких, ассоциированной с ХОБЛ, отмечается достоверный рост удельного веса грамотрицательной микрофлоры.

2. Удельный вес грамположительных кокков в микрофлоре нижних дыхательных путей пациентов основной группы в 1,5 раза меньше, чем в группе больных раком лёгкого без ХОБЛ и в группе пациентов без рака лёгкого и ХОБЛ.

3. Среди грамотрицательных бактерий нижних дыхательных путей в основной группе больных преобладали *E. aerogenes*, *K. pneumonia*, *E. coli*, *Acinetobacter spp.*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*.

4. Содержание грибов рода *Candida spp.* в микрофлоре нижних дыхательных путей более высокое у пациентов основной группы, чем в группе больных раком лёгкого без ХОБЛ и в группе пациентов без рака лёгкого и ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бондаренко В.М.* Дисбактериозы кишечника у взрослых. – М., 2003. – 224 с.
2. *Дмитриева Н.В.* Инфекционные осложнения в онкологической клинике. Практическая онкология. Избранные лекции / Под ред. С.А.Тюляндина и В.М. Моисеенко. – СПб.: Центр ТОММ, 2004. – С. 711-714.
3. *Митрохин С.Д.* Профилактика инфекций области хирургического вмешательства у онкологических больных // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – № 2. – С. 127-132.
4. *Митрохин С.Д.* Современная микробиологическая диагностика инфекционных процессов в онкологической клинике. – М.: ОАО издательство «Медицина», издательство «Шико», 2008. – 120 с.
5. *Кириллова Э.В., Ефимов Г.Е., Ганцев Ш.Х. и др.* Особенности проявления заболеваемости раком лёгкого среди мужского населения на различных по экологическим характеристикам территориях // Медицинский альманах. – 2011. – № 5. – С. 99-104.
6. *Сепсис и септический шок.* 9-й Европейский конгресс анестезиологов. Актуальные проблемы анестезиологии и реанимации. Архангельск-Тромсе, 1995. – С. 125-139.
7. *Страчунский Л.С.* Антибактериальная терапия. Практическое руководство. – М., 2000. – 190 с.
8. *Хроническая обструктивная болезнь лёгких* / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2008. – 411 с.
9. *Хроническая обструктивная болезнь лёгких.* Клинические рекомендации / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2003. – 168 с.
10. *Чучалин А.Г.* Белая книга. Пульмонология. – М., 2003. – 67 с.
11. *Шендеров Б.А.* Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 2. Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных. – М., 1998. – 416 с.
12. *Reisner B.S., Woods G.L., Thomson R.B. et al.* Specimen Processing In Manual of Clinical Microbiology. – Washington, 1999. – P. 64-104.
13. *Van Saene, H.K.F.* Infection control in the intensive Care // Springer, Milano. – 1998. – P. 223-238.