



УДК 616.24 - 002 + 616.155.392 + 616.155.394.5

**В.В. Войцеховский, Ю.С. Ландышев, С.Ю. Ландышев, А.А. Григоренко, Н.Д. Гоборов**

## **ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ АГРАНУЛОЦИТОЗЕ**

*Амурская государственная медицинская академия,  
675013, ул. Горького 95, тел.: 8-(416)-52-68-28, e-mail: agma@amur.ru, г. Благовещенск*

Современная терапия гемобластозов позволяет добиваться длительных ремиссий у многих больных злокачественными заболеваниями системы крови. Но этот результат достигается путем интенсификации курсов химиотерапии. При использовании таких протоколов возможно развитие многих осложнений, в первую очередь миелотоксического агранулоцитоза. Агранулоцитоз (снижение количества лейкоцитов  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ , гранулоцитов  $< 0,5-0,75 \times 10^9/\text{л}$  в периферической крови) способствует возникновению тяжелых инфекционных осложнений. Особенности пневмоний, развившихся на фоне агранулоцитоза, является их атипичное, тяжелое и затяжное течение, часто осложняющееся сепсисом и бактериально-токсическим шоком. При нейтропении диагностика и лечение пневмоний имеет ряд особенностей. Снижение числа нейтрофилов значительно усугубляет уже и так существенно подавленный опухолевым процессом иммунный ответ организма [1, 8, 9]. Нередко это не позволяет развиваться характерным клиническим проявлениям. Кашель и аускультативные хрипы развиваются в несколько раз реже, а результаты рентгеновского исследования легких у этих больных в период агранулоцитоза могут быть негативными, что затрудняет своевременную диагностику [5-7]. Поэтому рекомендуется при наличии лихорадки в период нейтропении выполнять компьютерную томографию легких независимо от аускультативной картины и без предварительной рентгенографии [3-5]. Гипертермия часто является единственным признаком инфекционного процесса, достаточным для назначения адекватной антибактериальной терапии [2, 5, 7].

Согласно критериям Американского общества инфекционных заболеваний [10], используется термин «феб-

рильная нейтропения», которым обозначают повышение температуры тела выше  $38^\circ\text{C}$  не менее 2 раз в сутки или однократное повышение температуры выше  $38,3^\circ\text{C}$  у больных с содержанием нейтрофилов менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ , либо менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  с тенденцией к быстрому снижению. Принципы антибактериальной терапии «фебрильной нейтропении» следующие [2, 5, 7]:

1. Немедленное начало антибактериальной терапии после установления диагноза.

2. Выбор первого препарата осуществляется эмпирически, в зависимости от клинической и эпидемиологической ситуации.

3. После микробиологической идентификации бактериальной инфекции производится коррекция антибактериальной терапии.

4. Оценка правильности выбора антибиотика осуществляется по истечении 3 дн. после его назначения, основным критерием эффективности считается положительная динамика лихорадки и интоксикации, в противном случае производят замену антибиотика в соответствии с результатами бактериологического исследования мокроты или используют резервные препараты.

5. С целью адекватного перекрытия всех потенциальных возбудителей инфекции больным с фебрильной нейтропией целесообразно назначение эмпирической терапии, которая может состоять из монотерапии антибиотиками широкого спектра действия (цефалоспорины III-IV поколения, карбапенемы) или из комбинации 2-3 антибиотиков; обязательным считается использование препаратов, направленных против опасных грамотрицательных возбудителей (синегнойная палочка) ввиду остроты и тяжести инфекционных осложнений, вызванных этими патогенами.

## Материалы и методы

Изучены истории болезни 34 пациентов с нозокомиальными пневмониями, развившимися на фоне агранулоцитоза после проведения цитостатического лечения. В эту группу включено 20 больных с острыми лейкозами, 10 больных с множественной миеломой и 4 с неходжкинскими лимфомами.

## Результаты и обсуждение

Для этих пациентов в период агранулоцитоза характерным являлось преобладание внелегочных проявлений пневмонии над легочными. Во всех случаях пневмония начиналась с повышения температуры тела от 38 до 40°C. У всех больных отмечалось тахипноэ: в среднем частота дыхания составляла  $31,8 \pm 6,4$  в 1 мин. Кашель со скудноотделяемой мокротой отмечали 20 больных. Жалобы на одышку предъявляли все пациенты. Лишь у 5 больных в период агранулоцитоза удалось выслушать мелкопузырчатые хрипы над зоной поражения. В остальных случаях при аускультации легких в зоне поражения выслушивалось только ослабленное дыхание. У большинства пациентов определялось притупление легочного звука над очагом поражения. Ни у одного из этих больных в период снижения количества лейкоцитов менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  при традиционном рентгенологическом исследовании не удалось выявить инфильтративных или очаговых изменений. В диагностике пневмоний, протекающих на фоне нейтропении, значительную помощь оказывала КТ. При проведении КТ удавалось диагностировать инфильтраты даже очень маленьких размеров. При отсутствии возможности выполнить КТ диагноз пневмонии выставляли только по клиническим проявлениям. У 10 пациентов (29%) воспалительный процесс в легких дебютировал развернутой клинической картиной бактериально-токсического шока с развитием полиорганной недостаточности.

Возбудителями пневмонии у больных с агранулоцитозом являлись: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, дрожжеподобные грибы. Моноинфекция имела место в 12 случаях, ассоциации микроорганизмов были выделены в 8 случаях. У 14 больных (41%) возбудителя выявить не удалось, несмотря на использование современных методов лабораторной диагностики.

В период до выявления возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам, а также в тех ситуациях, когда установить этиологический диагноз пневмонии не представлялось возможным, использовали антибиотики широкого спектра действия:

1. В качестве монотерапии — карбапенемы или цефоперазон/сульбактам.

2. Комбинированная терапия — цефалоспорины III-IV поколений (цефтазидим, цефоперазон, цефтриаксон, цефепим, цефоперазон/сульбактам) в комбинации с аминогликозидами (амикацин, тобрамицин, нетилимицин) при отсутствии почечной недостаточности или респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин). При подозрении на *P. aeruginosa* использовали антипсевдомонадный  $\beta$ -лактам (цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем, дорипенем) в сочетании с ципрофлоксацином или аминогликозидом. При ухудшении состояния больного или появлении новых

## Резюме

Изучены клинические и морфологические особенности течения пневмонии у больных гемобластозами на фоне агранулоцитоза, развившегося после проведения цитостатической терапии. Особенности пневмоний у этих пациентов является их атипичное, тяжелое и затяжное течение, часто осложняющееся сепсисом и бактериально-токсическим шоком. Во всех случаях больные отмечали лихорадку, тахипноэ и одышку. Кашель имел место у 60% больных. В 29% случаев заболевание дебютировало клиникой бактериально-токсического шока. Только у незначительного количества больных в период агранулоцитоза удалось выслушать характерную аускультативную картину, хотя у большинства определялось притупление легочного звука над очагом поражения. Ни у одного пациента при традиционном рентгенологическом исследовании не удалось выявить инфильтративных или очаговых изменений в легких. В диагностике пневмоний, протекающих на фоне нейтропении, значительную помощь оказывала КТ. Предложены критерии эмпирической антибактериальной терапии воспалительного процесса в легких у больных гемобластозами при развитии миелотоксического агранулоцитоза.

*Ключевые слова:* пневмония, гемобластоzy, агранулоцитоз.

V.V. Voitsekhovskiy, U.S. Landishev, S.U. Landishev,  
A.A. Grigorenko, N.D. Goborov.

## DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PNEUMONIA IN ONCOHAEMATOLOGICAL PATIENTS WITH AGRANULOCYTOSIS

*Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk*

## Summary

Clinical and morphological features of oncohaematological patients with agranulocytosis and pneumonia, having received chemotherapy were investigated. We observed atypical, painful and long lasting pneumonia with sepsis and infective-toxic shock in these patients. All patients had fever, breathlessness and accelerated respiration. 60% of patients had cough. The infective-toxic shock was first symptom in 29% of patients. Patients with agranulocytosis had deep seated auscultative and percussion sings of pneumonia. Chest X-ray was unremarkable, but tomography revealed pneumonia. We suggested criteria guidelines of antibiotic therapy for patients with pneumonia and agranulocytosis during chemotherapy.

*Key word:* pneumonia, leucosis, agranulocytosis.

очагов на рентгенограммах дополнительно назначались ванкомицин, амфотерицин В или флуконазол. Проводили противовоспалительную и дезинтоксикационную терапию. Применяли препараты гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов.

При повышении уровня лейкоцитов более  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  состояние больных улучшалось: купировалась лихорадка, становились менее выраженными симптомы интоксикации, начинала отделяться мокрота и т.д. В то же время,

в данный период в легких начинала появляться классическая аускультативная картина пневмонии (жесткое дыхание, влажные разнокалиберные хрипы) и определялась полисегментарная инфильтрация на традиционных рентгенограммах.

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

Особенностью пневмоний у больных гемобластозами является длительная рентгенологическая динамика. После выхода из агранулоцитоза и купирования основных клинических проявлений пневмонии на рентгенограммах длительно сохранялась инфильтрация, которая разрешалась очень медленно, несмотря на активную антибактериальную терапию. Это заставляло лечащего врача проводить дифференциальную диагностику между воспалительной и лейкозной инфильтрацией легочной ткани. Провести дифференциальный диагноз в данной ситуации было очень трудно, даже используя современные бронхоскопические и рентгенологические методики. Диагностику помогло рентгенологическое исследование в динамике, во всех случаях воспалительный инфильтрат на фоне антибактериальной терапии со временем разрешился.

У 8 пациентов с агранулоцитозом был констатирован летальный исход. При аутопсии у таких больных в легких преобладала экссудация, без формирования воспалительного вала. В альвеолах выявляли содержимое серозного или геморрагического характера в сочетании с разрастанием колоний микробов, реже мицелия грибов, альвеолярные макрофаги и очень незначительное количество гранулоцитов (в ряде случаев гранулоциты вообще отсутствовали).

### Выводы

Особенностями пневмоний, развившихся на фоне агранулоцитоза, является их атипичное, тяжелое и затяжное течение, часто осложняющееся сепсисом и бактериально-токсическим шоком. В период агранулоцитоза в легких вследствие дефицита нейтрофилов не формируется плотный воспалительный инфильтрат, дающий четкую клиническую и рентгенологическую картину пневмонии. Поэтому у таких больных часто отсутствует характерная аускультативная картина пневмонии, при традиционном рентгенологическом исследовании выявить инфильтрацию в легких также не представляется возможным. У этих больных при наличии лихорадки следует выполнять компьютерную томографию легких независимо от аускультативной картины и без предварительной рентгенографии, тем более что при агранулоцитозе необходимо ограничивать лучевую нагрузку.

С целью адекватного лечения пневмонии у больных с агранулоцитозом, в период до выявления возбудителя

и определения его чувствительности к антибиотикам, а также в тех ситуациях, когда установить этиологический диагноз пневмонии не представляется возможным, необходимо назначение эмпирической антибактериальной терапии, которая может состоять из монотерапии карбапенемами, цефоперазоном/сульбактамом или комбинированной терапии — цефалоспорины III-IV поколений (цефтазидим, цефоперазон, цефтриаксон, цефепим, цефоперазон/сульбактам) в комбинации с аминогликозидами (амикацин, тобрамицин, нетилмицин) при отсутствии почечной недостаточности или респираторными фторхинолонами (левофлоксацин, моксифлоксацин). При отсутствии эффекта или появлении новых очагов на рентгенограммах к проводимой терапии необходимо добавить ванкомицин, амфотерицин В или флуконазол. При подозрении на *P. aeruginosa* назначается антипсевдомонадный  $\beta$ -лактам (цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем, дорипенем) в сочетании с ципрофлоксацином или аминогликозидом. Обязательно применение препаратов гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего факторов. При повышении количества лейкоцитов более  $1 \times 10^9/\text{л}$  отмечается положительная динамика основных клинических симптомов пневмонии.

### Л и т е р а т у р а

1. Асаулюк И.К., Бойчак М.П., Бышук В.А. О пневмониях на фоне вторичной иммунологической недостаточности: труды VIII Национального конгр. по болезням органов дыхания. - М., 1998. - № XVI.3. - С. 184.
2. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. - СПб.: Диалект, 2004. - 446 с.
3. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Леншин А.В. и др. Рентгено-функциональное исследование бронхолегочной системы у больных хроническим лимфолейкозом // Дальнев. мед. журнал. - 2004. - №3. - С. 21-32.
4. Клясова Г.А., Сперанская Л.Л., Миронова А.В. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования) // Гематология и трансфузиология. - 2007. - №1. - С. 11-18.
5. Клясова Г.А. Протокол антибиотической терапии у больных гемобластозами // Программное лечение лейкозов [под ред. В.Г. Савченко]. - М., 2008. - Т. 1. - С. 400-424.
6. Птушкин В.В., Миненко С.В. Пневмония у больных с опухолевыми заболеваниями // Пневмония [под ред. А.Г. Чучалина]. - М., 2006. - С. 416-444.
7. Птушкин В.В. Инфекционные осложнения у больных с онкогематологическими заболеваниями // Клиническая онкогематология [под ред. М. А. Волковой]. - М., 2007. - С. 1001-1024.
8. Чеботкевич В.Н., Мельникова В.Н., Волкова С.Д. Оптимальные методы микробиологической и иммунологической диагностики гнойно-септических заболеваний: пос. для врачей. - СПб., 1996. - 22 с.
9. Riccardi A., Gobi P.O., Ucci G. et al. Changing clinical presentation of multiple myeloma. Eur. J. Cancer. - 1991. - Vol. 27. - P. 1401-1405.
10. Bodey J.P., Bueltmann B., Duguid W. An international autopsy survey // Eur. J. Microbiol. Infekt. Dis. - 1992. - Vol. 15. - P. 99-109.

**Координаты для связи с авторами:** *Войцеховский Валерий Владимирович* — доктор мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии АГМА, тел.: 8-(4162)-49-54-97, e-mail: voiceh-67@mail.ru; *Ландышев Юрий Сергеевич* — засл. деятель науки РФ, академик РАЕН, профессор, доктор мед. наук, зав. кафедрой госпитальной терапии АГМА, тел.: 8-(4162)-42-94-19, e-mail: land8@mail.ru; *Ландышев Сергей Юрьевич* — доктор мед. наук,

профессор кафедры общей врачебной практики АГМА, тел.: 8-(4162)-52-77-69; *Григоренко Алексей Александрович* — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии АГМА, тел.: 8-(4162)-44-52-21; *Гоборов Николай Дмитриевич* — ассистент кафедры госпитальной терапии АРМА, канд. мед. наук, тел.: 8-(4162)-44-18-02.



УДК 616. - 006.448 : 616.24

**В.В. Войцеховский<sup>1</sup>, Ю.С. Ландышев<sup>1</sup>, А.А. Григоренко<sup>1</sup>, С.И. Ткачева<sup>2</sup>, Л.И. Каленбет<sup>2</sup>, Н.Д. Гоборов<sup>1</sup>**

## **НАРУШЕНИЕ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОЙ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ**

*Амурская государственная медицинская академия<sup>1</sup>,  
675013, ул. Горького, 95, тел.: 8-(416)-52-68-28, e-mail: agma@amur.ru;  
Амурская областная клиническая больница<sup>2</sup>,  
675027, ул. Воронкова, 26, тел.: 8-(416)-42-92-49, г. Благовещенск*

Множественная миелома (ММ) — злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или моче и остеолитическими поражениями костей [5]. На фоне современной терапии продолжительность жизни больных ММ постоянно увеличивается [6, 7, 9]. В то же время успех в лечении этих пациентов часто определяется возможностями профилактики и лечения инфекционных осложнений, прежде всего со стороны бронхолегочной системы. Среди инфекционных осложнений ММ диагностируются острые бронхиты, пневмонии, постпневмонические абсцессы [2, 4, 11]. Лейкемические поражения дыхательной системы у больных ММ достаточно изучены. Склонность к возникновению респираторных инфекций объясняется выраженным вторичным иммунодефицитом (в первую очередь гипои́ммуноглобулинемией), нейтропенией, проводимой химиотерапией, специфическими бронхолегочными проявлениями ММ — лимфоидной и плазмноклеточной инфильтрацией, парапротеинозом легких, амилоидозом, локализацией миеломных узлов в ребрах, ткани легких и бронхов [1, 3, 11].

Возникновению воспалительных осложнений бронхолегочной системы при ММ кроме вышеперечисленных факторов способствуют нарушения микроциркуляции и изменения реологических свойств крови [2, 3]. Для парапротеинемических гемобластозов характерно усиление агрегации эритроцитов и нарушение текучести крови в капиллярах [2, 3]. Однако до настоящего времени недостаточно изучены особенности нарушений эндобронхиальной микрогемоциркуляции у этих больных, несмотря на то, что система микрогемоциркуляции играет осново-

полагающую роль в развитии и прогрессировании воспалительного процесса в легких и бронхах.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей эндобронхиальной микрогемоциркуляции у больных ММ на разных этапах опухолевой прогрессии и влияние на них проводимой цитостатической терапии.

### **Материалы и методы**

Обследованы 30 больных ММ, без сопутствующего пульмонологического заболевания и не злоупотреблявших курением, и 20 здоровых людей, аналогичных по полу и возрасту больным ММ (контрольная группа). Больные ММ были разделены на три группы в соответствии с классификацией В. Durie и S. Salmon (1975) [12]. В 1 группу включено 10 больных ММ в стадиях IA и IIA (средний возраст 56±4,6 г.), 2 группу составили 10 больных в стадии IIIA (средний возраст 58±6,5 г.) и 3 группу — 10 больных в стадии IIIB (с наличием хронической почечной недостаточности — ХПН) (средний возраст 57±6,6 г.).

Диагностическая фибробронхоскопия (ФБС) проводилась с использованием фибробронхоскопа «Olympus» (Япония). Эндобронхиальная лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) проводилась на лазерном анализаторе капиллярного кровотока ЛАКК-02 («ЛАЗМА», г. Москва). После визуального осмотра бронхиального дерева световодный зонд прибора с длиной волны лазерного излучения 0,63 мкм проводили через биопсийный канал фибробронхоскопа и под контролем зрения устанавливали на слизистой оболочке на 1,5 см дистальнее шпоры правого верхнедолевого бронха. Производили запись доплерограмм в течение 3 мин с помощью прикладной компьютерной программы (LDF версия 2.20.0 507 WL).