

*На правах рукописи*

**Пономарёва Елена Владимировна**

**ВНЕБОЛЬНИЧНЫЕ ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО  
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ  
(особенности клиники, этиологии, диагностики, течения и лечения)**

**14.01.04 – внутренние болезни**

**автореферат**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Москва 2016**

Работа выполнена на кафедре терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления Делами Президента РФ

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Ардатская Мария Дмитриевна**

**Научный консультант:**

Доктор медицинский наук

**Одинцов Сергей Владимирович**

**Официальные оппоненты:**

**Лазебник Леонид Борисович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ

**Зайцев Андрей Алексеевич**, доктор медицинских наук, главный пульмонолог Министерства обороны РФ, заведующий 20-м пульмонологическим отделением ГБКУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ

**Ведущая организация:** ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 года в \_\_\_\_ на заседании диссертационного совета (Д 999.052.02) на базе ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России по адресу: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, дом 70

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ по адресу: г. Москва, Нахимовский пр-т, дом 49, и на сайте [www.pirogov-center.ru](http://www.pirogov-center.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Сергей Анатольевич Матвеев**

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Вопросы диагностики и оптимизации фармакотерапии пневмоний, несмотря на постоянно совершенствующиеся лечебно-диагностические возможности, сохраняют свою актуальность. Пневмония остается одним из самых распространенных заболеваний в развитых странах [Чучалин А.Г., Синопальников А.И., 2010]. Непосредственное влияние на сроки и исход заболевания оказывает своевременный и рациональный выбор антибактериального препарата, основанный с позиций доказательной медицины на этиотропном принципе.

Одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности онкологических больных занимает рак легкого. Ежегодно в мире регистрируется более 1 млн. новых случаев рака легкого и около 900 тыс. летальных исходов от этого заболевания. В России по заболеваемости РЛ занимает 1-е место среди других злокачественных опухолей у мужчин, а по смертности — 1-е место среди мужчин и женщин как в России, так и в мире [Бычков М.Б., Горбунова В.А., 2014; Давыдов М. И., Аксель Е. М., 2009; Bray F. I., 2010].

В России 70% больных на момент установления диагноза РЛ имеют III-IV стадии заболевания. Медиана продолжительности жизни больных с метастатическим процессом при проведении симптоматической терапии составляет 4 месяца. При использовании современной химиотерапии данный показатель увеличивается до 8-10 месяцев [Тюляндин С.А., Носов Д.А., 2012]. Однако одним из побочных эффектов противоопухолевого лечения, в том числе химиотерапии, является усугубление иммунодепрессивных состояний, которые в свою очередь могут быть предиктором развития инфекционных осложнений [Хричкова Т.Ю., 2010]. При этом пневмонии представляют одну из главных причин инфекционно-обусловленной летальности [Дмитриева Н. В., 2001; Zieba M. et al., 2003].

Кроме того, развитие пневмонии при РЛ нарушает ритмичность введения цитостатиков, снижая тем самым эффективность химиотерапии. Следовательно, достижения в лечении осложнений следует рассматривать как составную часть успешного лечения онкологических больных [Авилова Н. Д., 2007].

Клинико-рентгенологические особенности, этиологические агенты пневмоний у онкологических больных, в том числе больных раком легкого, освещены в ряде исследований [Тугова Ю.Е., 1993; Berghmans T., 2003; Zieba M. et al., 2003]. Однако не всегда пациенты разделены по условиям возникновения инфекции (внебольничные и внутрибольничные), а также наличию связи и виду противоопухолевого лечения.

Имеются скудные литературные данные об особенностях внебольничной пневмонии у больных РЛ при проведении ПХТ. Найдено единственное зарубежное исследование Yoo S. S. et al. (2010) на основе 84 наблюдений по

данной тематике, в котором приводятся следующие сведения. Чаще всего в клинической картине обнаруживалась одышка (39,3%) и лихорадка (33,3% наблюдений); на рентгенограммах - легочная инфильтрация (35,7% случаев); в качестве этиологических агентов выявлены - *S. pneumoniae* 31,1%, *K. pneumoniae* 22,2%, *S. aureus* 17,8% и *P. aeruginosa* 15,6% наблюдений; неблагоприятный исход госпитализации наблюдался в 33,3%, из них 29,7% пациентов скончались или были выписаны без надежды на выздоровление; независимым предиктором летального исхода явилось тахипноэ > 20 в мин. Оставлен открытым вопрос рациональной схемы антибактериальной терапии, отсутствуют четкие клинические рекомендации по ведению данной категории больных.

Таким образом, представляется актуальным вопрос изучения особенностей внебольничной пневмонии у больных раком легкого при проведении специфической противоопухолевой химиотерапии.

Исходя из вышесказанного, **целью** настоящего исследования явилось:

изучение особенностей клинической картины, этиологии, лабораторно-инструментальной диагностики, характера течения, исходов госпитализации и непосредственных причин смерти, клинической эффективности антибактериальной терапии ВП при проведении специфической ПХТ у больных РЛ, для оптимизации тактики ведения.

#### **Задачи исследования**

1 Изучить частоту госпитализаций больных РЛ с ВП при проведении ПХТ, а также частоту пневмонии как непосредственной причины смерти больных РЛ, получающих ПХТ.

2 Изучить клиническую картину, диагностические особенности, этиологические агенты, характер течения и исходы госпитализации ВП при проведении ПХТ у больных РЛ.

3 Выявить предикторы летального исхода ВП при проведении ПХТ у больных РЛ.

4 Оценить клиническую эффективность различных режимов антибактериальной терапии ВП при проведении ПХТ у больных РЛ.

5 Разработать алгоритм диагностических мероприятий и схем рациональной антибактериальной и патогенетической терапии ВП при проведении ПХТ у больных РЛ.

#### **Научная новизна исследования**

Установлена высокая частота ВП при проведении ПХТ в качестве повода для госпитализации больных РЛ, а также высокая частота пневмонии как непосредственной причины смерти больных РЛ при проведении ПХТ. Доказано прямое влияние ПХТ у больных РЛ на клинические, лабораторно-инструментальные признаки ВП, характеризующейся сочетанием выраженной интоксикации, дыхательной недостаточности, полисегментарной инфильтрации и наличия плеврита со скудностью локальной симптоматики бронхолегочной инфекции в условиях токсической миелодепрессии всех ростков кроветворения, утяжеление течения ВП, увеличение частоты летального

исхода. Определены предикторы летального исхода ВП при проведении ПХТ у больных РЛ. Уточнен микробиологический спектр возбудителей ВП при проведении ПХТ у больных РЛ, уставлено преобладание аэробной и анаэробной грамотрицательной флоры. Проведено систематическое исследование содержания КЖК в мокроте, кале; установлены повышение их абсолютной концентрации и изменения качественного состава КЖК в мокроте, свидетельствующие об активизации и увеличении численности факультативных анаэробных микроорганизмов у данных категорий больных. Установлена связь биоценозов организма на примере респираторного и желудочно-кишечного тракта. На основании сравнительной комплексной оценки произведено изучение клинической эффективности различных режимов и установлена наиболее рациональная схема АБ терапии ВП при проведении ПХТ у больных РЛ.

### **Практическая значимость работы**

Разработан алгоритм диагностики ВП у больных РЛ, при проведении ПХТ; доказана целесообразность сочетанного микробиологического исследования мокроты и исследования метаболитов микрофлоры (КЖК) респираторного тракта для этиологической расшифровки возбудителя пневмонии. Показана целесообразность использования предикторов летального исхода для определения характера тактики ведения и использования стартовой комбинированной антибактериальной терапии цефалоспоридами III поколения с ципрофлоксацином или респираторными фторхинолонами; обосновано включение антибактериальных препаратов, активных в отношении аэробной и анаэробной грамотрицательной флоры; противогрибковых препаратов по показаниям. На основании выявленной связи биоценозов предложено проводить коррекцию микробиологических нарушений биоценоза с использованием метабиотиков для профилактики инфекционных осложнений течения РЛ, в особенности при проведении ПХТ.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1 Частота госпитализаций больных РЛ по поводу ВП при проведении ПХТ увеличивается более чем в 2 раза; пневмония является одной из ведущих причин непосредственной смерти больных РЛ, получающих ПХТ.

2 ВП при проведении ПХТ у больных РЛ чаще имеет тяжелое течение, характеризуется выраженным интоксикационно-астеническим синдромом с артериальной гипотензией, дыхательной недостаточностью, в сочетании со скудной локальной симптоматикой бронхолегочной инфекции. Заболевание протекает в условиях токсической депрессии всех ростков кроветворения, часто имеет двустороннюю распространенность поражения, наличие плеврита. Пневмония носит затяжной характер с высокой частотой летального исхода. Этиологическим агентом по результатам микробиологического исследования мокроты чаще выступает грамотрицательная аэробная и анаэробная флора. Исследование КЖК в мокроте демонстрирует увеличение абсолютной концентрации короткоцепочечных жирных кислот, доминированием в профиле пропионовой и масляной кислот, со смещением аэробного индекса в резко

отрицательную область, что свидетельствует о повышенной активности и численности микроорганизмов в нижних дыхательных путях и смещением их в анаэробный спектр с активизацией факультативной флоры. Полученные данные подтверждаются эффективностью антибактериальной терапии, активной в отношении грамотрицательной аэробной и анаэробной микрофлоры. Аналогичная динамика параметров КЖК в кале указывает на связь биоценозов.

3 Предикторами летального исхода ВП при проведении ПХТ у больных РЛ являются: общий соматический статус по шкале ECOG 3-4 балла, тяжесть пневмонии по шкале CURB-65  $\geq 3$  баллов, тахипноэ  $> 20$  в мин, АД систолическое  $< 90$  мм.рт ст, анемия  $< 90$ г/л, лейкопения  $< 4 \times 10^9$ /л, нейтропения  $< 1,8 \times 10^9$ /л, двусторонняя пневмония, отсутствие фторхинолонов в стартовой антибактериальной терапии.

4 В лечении ВП при проведении ПХТ у больных РЛ наиболее успешным в стартовой антибактериальной терапии является назначение комбинации цефалоспоринов III поколения с ципрофлоксацином или респираторными фторхинолонами.

#### **Внедрение результатов в учебный процесс и практику**

Материалы диссертации используются в учебных программах на кафедре терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ при чтении лекций, проведении семинаров в рамках в учебных планов циклов подготовки ординаторов, профессиональной переподготовки специалистов, повышения квалификации врачей по специальности «Терапия».

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Область диссертационного исследования Пономаревой Е.В. включает разработку оптимизации тактики ведения внебольничной пневмонии у больных раком легкого с целью повышения эффективности диагностики, лечения пневмонии, и соответствует паспорту специальности 14.01.04 – Внутренние болезни. Медицинские науки.

**Апробация диссертации** состоялась 25 декабря 2015 года на научной конференции кафедры терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ.

**По материалам диссертации опубликовано** 7 печатных работ, из них 5 в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК, 2 - в материалах конференций.

**Структура и объем работы:** диссертация занимает 134 страниц печатного текста и состоит из введения, 4 глав и выводов. Список литературы содержит 61 отечественных и 89 зарубежных источников. Материалы диссертации представлены в 25 таблицах и 9 рисунках.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для решения задач проанализировано 4040 случаев госпитализаций, 252 выписных эпикриза, 178 архивных историй болезни, 60 клинических наблюдений, 150 протоколов аутопсии больных РЛ, обследованных в ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ. Часть работы была проведена в

ГБУ «Московская городская онкологическая больница № 62», где обследовано 30 практически здоровых лиц и 98 больных ХОБЛ и РЛ. Исследование проводилось с 2013 по 2015 годы.

В исследование включались больные РЛ с рентгенологически доказанной ВП, диагностированной согласно Российским национальным рекомендациям по ВП [Чучалин А.Г., Синопальников А.И., 2010г]. Критериями исключения стали больные РЛ со злокачественным новообразованием другой локализации. В группу ПХТ включались больные РЛ с указанием в анамнезе на проведение ПХТ в течение 30 дней до развития ВП или наступления летального исхода (в зависимости от задачи). ПХТ проводилась в условиях дневного стационара. В таблице 1 представлена характеристика больных.

Таблица 1 - Характеристика групп больных.

| № | Цель исследования, группа больных  | Кол-во | Возраст   | Муж/<br>жен  |
|---|--|--------|-----------|--------------|
| 1 | <i>Изучение частоты госпитализаций больных РЛ по поводу ВП при проведении ПХТ</i><br>Больные РЛ, госпитализированные в многопрофильный стационар   | 4040   | 66(61-82) | 3272/<br>767 |
| 2 | <i>Изучение частоты пневмонии как непосредственной причины смерти больных РЛ при проведении ПХТ</i>  |        |           |              |
|   | Основная группа - больные РЛ, умершие при проведении ПХТ   | 49     | 65(61-79) | 38/11        |
|   | Контрольная группа - больные РЛ, умершие без связи с ПХТ   | 101    | 69(65-82) | 82/19        |
| 3 | <i>Изучение клинической картины, этиологии, диагностических особенностей, характера течения, а также клинической эффективности различных режимов АБ терапии ВП при проведении ПХТ у больных РЛ</i> |        |           |              |
|   | Основная группа - больные РЛ с ВП при проведении ПХТ   | 44     | 71(68-73) | 37/7         |
|   | Контрольная группа - больные РЛ с ВП без связи с ПХТ   | 44     | 74(69-76) | 36/8         |
| 4 | <i>Изучение состояния микробиоценозов нижних дыхательных путей и кишечника на основании сравнительного исследования КЖК мокроты и кала методом ГЖХ-анализа у различных групп</i>                   |        |           |              |
|   | Основная группа – больные РЛ с ВП при проведении ПХТ   | 28     | 70(67-73) | 22/6         |
|   | Группы контроля:   |        |           |              |
|   | Практически здоровые лица  | 30     | 48(40-57) | 26/4         |
|   | Больные ХОБЛ   | 38     | 63(57-69) | 35/3         |
|   | Больные РЛ   | 60     | 65(58-71) | 56/4         |
|   | Больные РЛ с ВП без связи ПХТ  | 21     | 73(69-75) | 17/4         |
| 5 | <i>Выявление факторов летального исхода у больных РЛ с ВП при проведении ПХТ</i>   |        |           |              |
|   | Основная группа - больные РЛ с ВП при проведении ПХТ с летальным исходом госпитализации  | 17     | 68(63-72) | 14/3         |
|   | Контрольная группа - больные РЛ с ВП при проведении ПХТ, госпитализация которых завершилась выпиской из стационара   | 27     | 71(68-74) | 23/4         |

В программу обследования было включено: жалобы, подробный анамнез, физикальный осмотр, клинический и биохимический анализ крови, оценка уровня С-реактивного белка, прокальцитонина, гемостаза, КЩС крови, бактериологическое исследование крови, ЭКГ, рентгенография в прямой и боковой проекции/мультиспиральная компьютерная томография органов грудной. Программа этиологического диагноза пневмонии включала бактериоскопию мазков мокроты, окрашенных по Граму, бактериологическое исследование мокроты с количественной оценкой выделенной микрофлоры с определением чувствительности к антибактериальным и противогрибковым препаратам с помощью диско-диффузионного метода. Анализ подверглись сведения о частоте выделения этиологически значимых культур. Диагностически значимыми считались концентрации  $\geq 10^6$  в 1 мл для бактерий,  $\geq 10^4$  для грибов. Для определения специфических АТ классов IgG, IgM к микоплазме и хламидии пневмонии проводилась с помощью теста «Элиза». У 147 больных ХОБЛ, РЛ, РЛ с ВП, в том числе при ПХТ, и 30 практически здоровых лиц проводилось исследование короткоцепочечных жирных кислот мокроты и кала методом ГЖХ-анализа [Патент РФ на изобретение № 2220755, авторы Ардатская М.Д., Иконников Н.С., Минушкин О.Н.].

**Статистическая обработка результатов исследования** проводилась с помощью ППП Statistica 10.0 и Microsoft Excel для вероятности 95%. Количественные данные представлены в виде медианы с указанием верхней и нижней границы 95% доверительного интервала: «медиана (-95%ДИ-+95%ДИ)». Качественные признаки рассчитывались в виде абсолютных значений с указанием частоты встречаемости в процентах: «n(%)». Для оценки статистической значимости различий количественных признаков двух выборок использовался U критерий Манна-Уитни, качественных признаков – критерий  $\chi^2$  (двусторонний точный критерий Фишера р). Для сравнения средних показателей КЖК между изучаемыми группами и подтверждения их статистически значимых различий использовался линейный регрессионный анализ с вычислением доверительных интервалов угла наклона (а) и свободного члена (b) в уравнениях регрессии. Различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Для выбора предикторов летального исхода проводился однофакторный регрессионный анализ.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

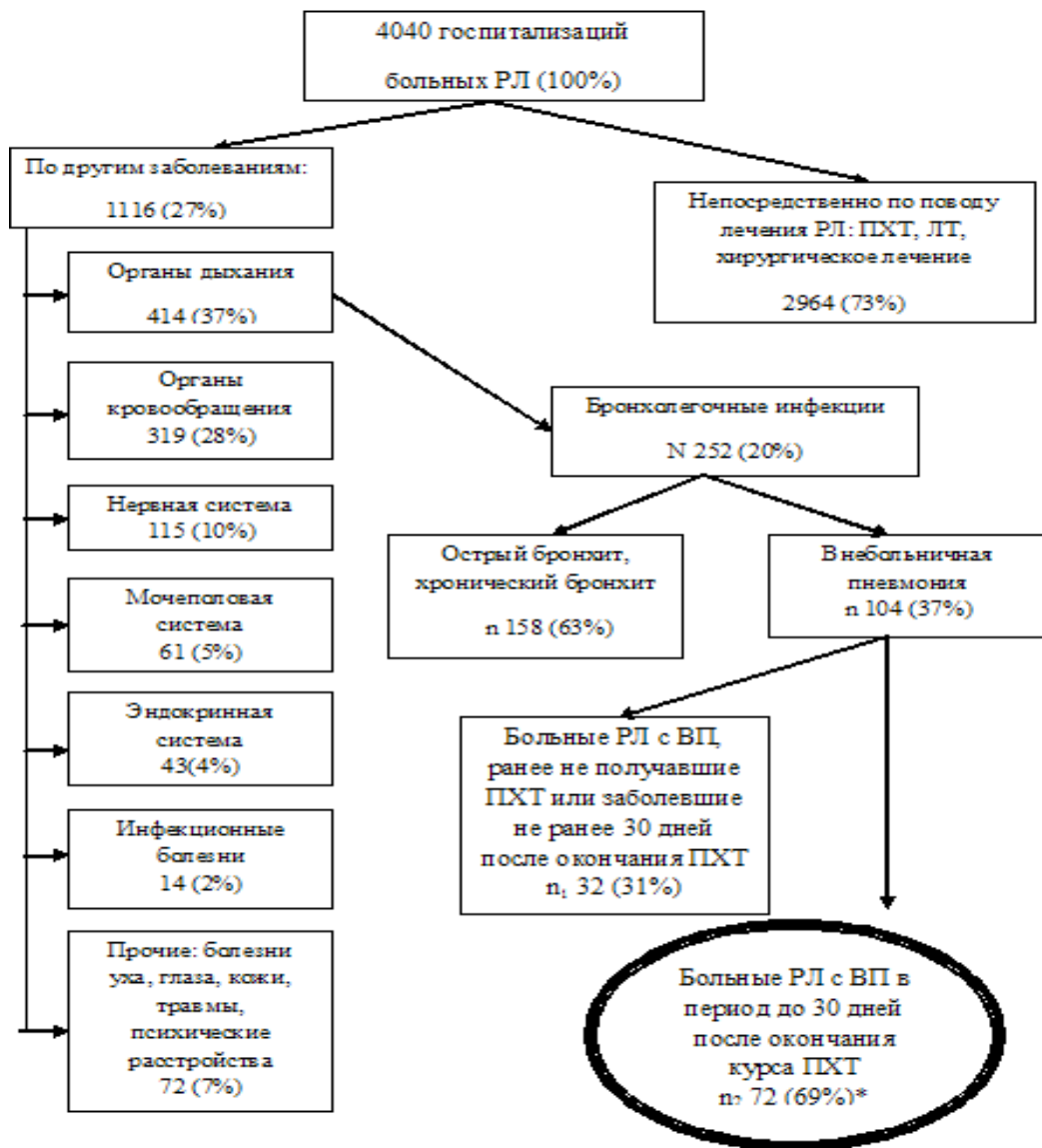
**1 Анализ частоты госпитализаций больных раком легкого с внебольничной пневмонией при проведении ПХТ, а также частоты пневмонии как непосредственной причины смерти больных раком легкого, получающих ПХТ.**

Было исследовано 4040 эпизодов госпитализаций 965 больных РЛ в период с 2010 по 2014г, результаты представлены на рисунке 1.

Как следует из рисунка 1, у 2/3 больных РЛ поводом для госпитализации больных РЛ послужило специфическое лечение по поводу основного заболевания, у 1/3 – по другим причинам. Чаще всего из последних – болезни



органов дыхания (37%), половину из которых составляют бронхолегочные инфекции. Это согласуется с результатами других исследований [Berghmans T., 2003, Rančić M., 2010].



Р и с у н о к 1 - Структура причин госпитализаций больных РЛ.

П р и м е ч а н и е - \* различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) между группами РЛ с ВП и РЛ с ВП/ПХТ.

37% бронхолегочных инфекций были представлены ВП, из них более 2/3 связанные с проведением ПХТ.

Были исследованы и приведены в таблице 2 результаты изучения непосредственных причин смерти больных РЛ ( $n=49$ ), умерших при проведении ПХТ, и больных РЛ, умерших без связи с ПХТ, из которой следует, что в обеих группах больных наиболее частой причиной смерти была нарастающая легочно-сердечная недостаточность (49% и 35,9% соответственно), что согласуется с другими исследованиями [Nichols L., 2012; Ogata R. 2011; Prakash G. 2010]. Однако в группе больных РЛ, умерших в

период проведения ПХТ, второй ведущей причиной смерти статистически значимо чаще была пневмония (30,6% против 14,9%,  $p < 0,05$ ).

**Т а б л и ц а 2 - Распределение больных РЛ по непосредственным причинам смерти в зависимости от проведения ПХТ.**

| Непосредственная причина смерти               | РЛ ПХТ<br>n=49<br>n (%) | РЛ<br>n=101<br>n (%) |
|---|-------------------------|----------------------|
| Нарастающая легочно-сердечная недостаточность | 24(49)                  | 37(35,9)             |
| Пневмония                                     | 15(30,6)*               | 15(14,9)             |
| Тромбоэмболия легочной артерии                | 3(6,2)                  | 16(15,9)             |
| Отек и набухание головного мозга              | 3(6,2)                  | 13(12,9)             |
| Острая постгеморрагическая анемия             | 2(4)                    | 9(8,9)               |
| Острая сердечно-сосудистая недостаточность    | 1(2)                    | 6(5,9)               |
| Прочие  | 1(2)                    | 5(4,9)               |

**П р и м е ч а н и е - \*** различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) между группами РЛ ПХТ и РЛ.

Высокая частота развития пневмонии, в том числе приводящей к летальному исходу, у больных РЛ объясняется большей восприимчивостью к инфекциям при проведении ПХТ, вследствие углубления иммунодефицита [Гарин А. М., 2003].

Таким образом, ВП при проведении ПХТ у больных РЛ статистически значимо чаще является поводом для госпитализации по сравнению с ВП у больных РЛ без связи с ПХТ; пневмония у больных РЛ при проведении ПХТ статистически чаще является непосредственной причиной смерти, занимая одну из ведущих ролей в танатогенезе.

**2 Результаты изучения клинической картины, диагностических особенностей, этиологических агентов, характера течения и исходов госпитализации внебольничной пневмонии у больных раком легкого при проведении ПХТ.**

**2.1 Результаты изучения клинических проявлений внебольничной пневмонии у больных раком легкого при проведении ПХТ.**

Соотношение больных при оценке общего соматического статуса по шкале ECOG 1-2/3-4 баллов при поступлении было следующим: 20/44 наблюдений в группе РЛ с ВП/ПХТ и 38/6 наблюдений в группе РЛ с ВП; различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ). При оценке критериев тяжелого течения пневмонии [Чучалин А.Г., Синопальников А.И., 2010г], выяснено, что ВП у больных РЛ/ПХТ статистически значимо чаще, чем в контрольной группе, имеет тяжелое течение (27% против 7%) ( $p < 0,05$ ). При балльной оценке тяжести пневмонии по шкале CURB-65 в группе больных РЛ с ВП/ПХТ по сравнению с больными РЛ с ВП статистически чаще диагностировано 3 и более балла (27% против 7%,  $p < 0,05$ ), в 2 раза реже – 0-1 балла (25% против 50%,  $p < 0,05$ ), 2 балла диагностировано примерно в равной частоте в обеих группах (48% и 43%,  $p > 0,05$ ). Были изучены и представлены в таблице 3 клинические проявления ВП при проведении ПХТ у больных РЛ.

Как следует из таблицы 3, статистически значимо ( $p < 0,05$ ) у больных РЛ с ВП при проведении ПХТ относительно группы сравнения характеризовалась

чаще острым началом (73% против 43%), выраженной потливостью (38 против 18%), умеренной слабостью (88 против 68% и 12 против 32%), реже продуктивным кашлем (48 против 71%) чаще слизистого характера (66% против 33%), сопровождающейся одышкой в покое (75 против 39%); аускультативно реже выслушивались влажные хрипы (45 против 68%), чаще - двустороннее поражение (34 против 17%); чаще имело место учащение частоты дыхания (24(23-25) против 20(19-22)), частоты сердцебиения (93(91-99) и 80(81-89)) и тенденция к артериальной гипотензии (систолическое АД 110(103-115) против 125(122-133) мм рт ст).

Т а б л и ц а 3 - Распределение больных РЛ по частоте и выраженности клинических проявлений ВП в зависимости от проведения ПХТ.

| Признаки  | РЛ с ВП/ПХТ<br>n=44<br>n (%) / Ме(±95%ДИ ) | РЛ с ВП<br>n=44<br>n (%) / Ме(±95%ДИ ) |
|---|--|--|
| Начало болезни: острое  | 32(73)*                                    | 19(43)                                 |
| Температура: 37-37,9 С°<br>38 С° и выше                                 | 11(25)<br>25(57)                           | 15(34)<br>19(43)                       |
| Озноб: умеренный<br>выраженный<br>потрясающий                           | 14(32)<br>9(20)<br>4(9)                    | 15(34)<br>8(18)<br>3(7)                |
| Потливость: умеренная<br>выраженная                                     | 14(32)*<br>17(38)*                         | 24(55)<br>8(18)                        |
| Слабость: умеренная<br>выраженная                                       | 5(12)*<br>39(88)*                          | 14(32)<br>30(68)                       |
| Кашель: сухой<br>продуктивный   | 16(36)<br>21(48)*                          | 9(20)<br>31(71)                        |
| Мокрота: слизистая<br>слизисто-гнойная                                  | 14(66)*<br>7(34)*                          | 10(33)<br>21(67)                       |
| Кровохарканье: есть   | 8(18)                                      | 12(27)                                 |
| Плевральная боль: умеренная<br>выраженная<br>требующая опиатов          | 9(20)<br>6(14)<br>2(5)                     | 7(16)<br>3(7)<br>2(5)                  |
| Одышка: при физической нагрузке<br>в покое                              | 11(25)*<br>33(75)*                         | 23(52)<br>17(39)                       |
| Укорочение перкуторного звука   | 26(59)                                     | 19(43)                                 |
| Изменение характера дыхания:<br>ослабленное<br>жесткое<br>не проводится | 29(66)<br>13(30)<br>2(4)                   | 26(59)<br>16(36)<br>2(5)               |
| Хрипы: не выслушиваются<br>сухие<br>влажные<br>крепитация               | 12(27)<br>10(23)<br>20(45)*<br>2(5)        | 8(18)<br>6(14)<br>30(68)<br>6(14)      |
| Распространенность клинически: нет<br>односторонняя<br>двусторонняя     | 4(9)<br>25(57)<br>15(34)*                  | 1(2)<br>34(81)<br>7(17)                |
| Клинический объем: сегментарная<br>полисегментарная<br>субтотальная     | 4(9)<br>33(75)<br>3(7)                     | 9(20)<br>29(66)<br>3(8)                |

|                               |               |              |
|-------------------------------|---------------|--------------|
| Частота дыхания в минуту:     | 24(23-25)*    | 20(19-22)    |
| АД систолическое (мм.рт ст):  | 110(103-115)* | 125(122-133) |
| АД диастолическое (мм.рт ст): | 70(64-69) *   | 70(73-78)    |
| ЧСС в минуту:                 | 93(91-99) *   | 80(81-89)    |

**П р и м е ч а н и е** - \* различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) между группами РЛ с ВП/ПХТ и РЛ с ВП.

Таким образом, ВП при проведении ПХТ у больных РЛ статистически чаще характеризуются острым началом и выраженным интоксикационно - астенический синдромом, артериальной гипотензией, дыхательной недостаточностью в сочетании со скудностью локальной симптоматики бронхолегочной инфекции. В исследовании Yoo S. S. и соавт. (2010) особенностей пневмонии у больных РЛ на фоне ПХТ одышка, общая слабость наблюдались значительно реже (39,3%), чем в настоящем исследовании (100%). Это обсуждают и другие исследователи [Sa-Borges M., 2001; Vento S., 2008]. Скудность локальной симптоматики в легких, по-видимому, объясняется как количественным уменьшением гранулоцитов, так и торможением феномена миграции лейкоцитов в зону воспаления [Асаулюк И. К., 1998; Птушкин В.В., 2006; Dancewicz M., 2009].

## 2.2 Результаты изучения лабораторных показателей у больных раком легкого с внебольничной пневмонией при проведении ПХТ.

Нами был исследованы и представлены в таблице 4 лабораторные показатели у больных РЛ с ВП при проведении ПХТ.

**Т а б л и ц а 4** - Результаты изучения лабораторных показателей у больных РЛ с ВП в зависимости от проведения ПХТ.

| Исследуемый показатель, единицы измерения | РЛ ВП/ПХТ<br>n=44<br>n(%)/Me( $\pm 95\%$ ДИ) | РЛ с ВП<br>n=44<br>n (%) / Me( $\pm 95\%$ ДИ) |
|---|--|---|
| <u>Гемоглобин, г/л</u>                    | 107(96-109)*                                 | 124(118-130)                                  |
| ниже 70                                   | 3(8)   | 0(0)  |
| 70-90                                     | 9(20)*                                       | 2(5)  |
| 91-119                                    | 28(63)*                                      | 11(25)  |
| <u>Лейкоциты, 10**9/л</u>                 | 7,5(5,6-9,1)*                                | 11,9(11,7-15,3)                               |
| менее 4                                   | 18(41)*                                      | 0(0)  |
| 4-8,9 (норма)                             | 18(41)*                                      | 8(18)   |
| свыше 9                                   | 8(18)*                                       | 36(82)  |
| <u>Нейтрофилы, 10**9/л</u>                | 5,2(4,0-7,05)*                               | 8,7(8,5-11,7)                                 |
| до 1,8                                    | 16(36)*                                      | 0(0)  |
| 1,8-6,5 (норма)                           | 11(25)                                       | 12(27)  |
| свыше 6,5                                 | 17(39)*                                      | 32(73)  |
| Палочкоядерный сдвиг                      | 31(70)                                       | 28(64)  |
| <u>Тромбоциты, 10**9/л</u>                | 191(170-244)*                                | 290(283-364)                                  |
| до 180                                    | 20(45)*                                      | 6(14)   |
| СОЭ, мм/час                               | 100(86-115)*                                 | 71(59-88)                                     |
| Общий белок, г/л                          | 62(60-64)*                                   | 66(63-68)                                     |
| Креатинин, мкмоль/л                       | 107(106-146)                                 | 101(98-136)                                   |
| Мочевина, ммоль/л                         | 8(8-11)                                      | 7(6-12)                                       |
| АСТ, ед/л                                 | 21(14-54)                                    | 19(21-34)                                     |

|                              |           |           |
|------------------------------|-----------|-----------|
| АЛТ, ед/л                    | 17(14-40) | 18(15-39) |
| pO <sub>2</sub> , мм.рт.ст   | 56(54-60) | 56(53-62) |
| Сатурация O <sub>2</sub> , % | 89(85-90) | 90(83-90) |

**П р и м е ч а н и е -\*** различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) между группами РЛ с ВП/ПХТ и РЛ с ВП.

Как видно из таблицы 4, у больных РЛ с ВП при ПХТ статистически чаще ( $p < 0,05$ ), чем в сравниваемой группе имеет место более низкое содержание гемоглобина (107(96-109) против 124(118-130)г/л), лейкоцитов (7,5(5,6-9,1) против 11,9(11,7-15,3) $\times 10^{*9}$ /л), нейтрофилов (5,2(4,0-7,05) против 8,7(8,5-11,7) $\times 10^{*9}$ /л), тромбоцитов (191(170-244) против 290(283-364) $\times 10^{*9}$ /л), общего белка (62(60-64) против 66(63-68) г/л).

Таким образом, ВП у РЛ при проведении ПХТ, статистически чаще течет в условиях токсической панцитопении и гипопроотеинемии. Высокую частоту миелотоксического побочного действия ПХТ, влияющего на развитие и течение инфекции, подчеркивают и другие авторы [Бычков М.Б., 2003; Тюляндин С.А., 2012; Azzoli S. G., 2009; Vonomi P., 2000; Pallis A. G., 2011].

### **2.3 Результаты изучения рентгенологических признаков внебольничной пневмонии у больных раком легкого при проведении ПХТ.**

Нами были изучены и представлены в таблице 5 рентгенологические признаки ВП у больных РЛ.

**Т а б л и ц а 5 -** Результаты изучения рентгенологических признаков внебольничной пневмонии при проведении ПХТ у больных раком легкого.

| Рентгенологические изменения             | РЛ ВП/ПХТ<br>n=36<br>n (%) | РЛ с ВП<br>n=41<br>n (%) | РЛ ВП/ПХТ<br>n=12<br>n (%) | РЛ с ВП<br>n =27<br>n (%) |
|--|----------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Вид исследования                         | РГ ОГК                     |                          | МСКТ ОГК                   |                           |
| <u>Распространенность:</u> односторонняя | 23(64)                     | 34(83)                   | 5(42)*                     | 27(100)                   |
| двусторонняя                             | 12(33)*                    | 4(10)                    | 7(58)*                     | 0(0)                      |
| <u>Инфильтрация:</u> сегментарная        | 5(14)                      | 10(25)                   | 0(0)*                      | 10(37)                    |
| полисегментарная                         | 27(75)                     | 25(61)                   | 11(92)*                    | 15(56)                    |
| субтотальная                             | 3(8)                       | 1(7)                     | 1(8)                       | 2(7)                      |
| <u>Осложнения:</u> плеврит               | 14(38)                     | 17(42)                   | 10(83)                     | 18(67)                    |
| односторонний                            | 6(16)*                     | 15(37)                   | 3(25)*                     | 17(63)                    |
| двусторонний                             | 8(22)*                     | 2(5)                     | 7(58)*                     | 1(4)                      |
| Абсцедирование                           | 1(3)                       | 3(8)                     | 2(17)                      | 1(4)                      |
| Ателектаз                                | 7(20)                      | 7(17)                    | 4(34)                      | 10(37)                    |
| Рентгенонегативная ВП                    | 1(3)                       | 3(7)                     | -                          | -                         |

**П р и м е ч а н и е -\*** различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) между группами РЛ с ВП/ПХТ и РЛ с ВП.

Как следует из таблицы 6, у больных РЛ при проведении ПХТ статистически чаще ( $p < 0,05$ ) имела место двусторонняя пневмония (по данным обзорной РГ и КТ грудной клетки), полисегментарная инфильтрация (по данным КТ), двусторонний плеврит (по данным обзорной РГ и КТ грудной клетки). Полученные результаты согласуются с исследованием Zeitani J. (2006).

Таким образом, по результатам рентгенологического обследования у больных РЛ при проведении ПХТ статистически чаще имеет место двусторонняя полисегментарная пневмония, осложненная двусторонним плевритом.

## 2.4 Изучение этиологических агентов внебольничной пневмонии у больных раком легкого при проведении ПХТ.

### 2.4.1 Результаты микробиологического исследования мокроты, серологического исследования венозной крови с верификацией атипичных возбудителей внебольничной пневмонии у больных раком легкого при проведении ПХТ.

Была изучена и представлена в таблице 6 частота ассоциаций и монокультур возбудителей, выделенных при микробиологическом исследовании из мокроты у больных РЛ с ВП при проведении ПХТ.

Т а б л и ц а 6 - Частота выявления ассоциаций и монокультур при микробиологическом исследовании мокроты у больных РЛ с ВП при ПХТ.

|                   | РЛ ВП/ПХТ<br>n = 32<br>n (%) | РЛ ВП<br>n = 28<br>n (%) |
|-------------------|------------------------------|--------------------------|
| Монокультура:     | 16(50)                       | 16(57)                   |
| Грам (+)          | 9(28)                        | 15(53)                   |
| Грам (-)          | 7(22)*                       | 1(4)                     |
| Ассоциации:       | 16(50)                       | 12(43)                   |
| Грам (+)          | 0(0)                         | 0(0)                     |
| Грам (-)          | 6(19)                        | 2(7)                     |
| Грам(+) и Грам(-) | 10(31)                       | 10(35)                   |

П р и м е ч а н и е - \* различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) между группами РЛ с ВП/ПХТ и РЛ с ВП.

Как следует из таблицы 6, в группе РЛ с ВП/ПХТ статистически чаще, чем в сравняваемой группе обнаруживается грамотрицательная монокультура (22% против 4%). Частота выявления этиологических микробных агентов ВП у больных РЛ при микробиологическом исследовании мокроты представлена в таблице 7.

Т а б л и ц а 7 - Частота выявления различных этиологических микробных агентов ВП у больных РЛ при микробиологическом исследовании мокроты.

| Возбудитель                | РЛ ВП/ПХТ<br>n = 54<br>n (%) | РЛ с ВП<br>n = 42<br>n (%) |
|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Грамположительная культура | 19(36)*                      | 32(76)                     |
| <i>S. pneumoniae</i>       | 13(24)*                      | 19(45)                     |
| <i>Streptococcus spp</i>   | 5(10)*                       | 11(26)                     |
| <i>S. aureus</i>           | 1(2)                         | 2(5)                       |
| Грамотрицательная культура | 35(64)*                      | 10(24)                     |
| <i>P. aeruginosa</i>       | 10(18)*                      | 2(5)                       |
| <i>K. pneumoniae</i>       | 9(17)*                       | 1(2)                       |
| <i>H. influenzae</i>       | 6(11)                        | 2(5)                       |
| <i>Acinetobacter spp</i>   | 4(8)                         | 2(5)                       |
| <i>E. coli</i>             | 3(5)                         | 2(5)                       |
| <i>Enterobacter spp</i>    | 3(5)                         | 1(2)                       |

П р и м е ч а н и е - \* различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) между группами РЛ с ВП/ПХТ и РЛ с ВП.

Из таблицы 7 видно, что у больных РЛ с ВП при проведении ПХТ статистически чаще ( $p < 0,05$ ) выявляется в мокроте преимущественно грамотрицательная флора (64%). В подобном исследовании Yoo S. и соавт. (2010) лишь в 37,8% наблюдений этиологией пневмонии признана грамотрицательная флора. Статистически чаще в нашем исследовании у больных РЛ с ВП при проведении ПХТ выявлялись *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*. Частота выявления *P. aeruginosa* составила 18%, примерно в той же доле, что и аналогичном исследовании Yoo S. и соавт. - 15,6%. Примерно в той же частоте в нашем исследовании высевалась *K. pneumoniae* – 17%, что несколько реже, чем в подобном исследовании Yoo S. – 22,2% наблюдений. Это согласуется с результатами исследования Perlin и соавт. (1990) и значительно превосходит данные исследований других авторов - 3,5% наблюдений [Azzoli C. G., 2009; Perlin E., 1990; Rančić M., 2010]. Статистически реже, чем в контрольной группе, в нашем исследовании микробиологического спектра у больных РЛ с ВП при проведении ПХТ, высевались *S. pneumoniae* и *Streptococcus spp.* *S. pneumoniae* выявлялся в 24% случаев. Это приближается к результатам исследования Yoo S. S. (2010) - 31,1% наблюдений и Berghmans и соавт. (2003) – 25% случаев, и более, чем в 2 раза превосходит результаты аналогичного исследования Perlin и соавт. (1990) – 10,4% наблюдений.

Микоплазменная инфекция была обнаружена в 1 случае (2,3%) у больного группы РЛ с ВП/ПХТ в сочетании с синегнойной палочкой, как и в исследовании Berghmans и соавт. (2003) больных РЛ с бронхолегочными инфекциями без связи с ПХТ, но в меньшей частоте – 0,49% наблюдений. Обращает на себя внимание в исследуемой группе больных статистически значимое увеличение частоты грибов рода *Candida* (59 против 22,7%). Это отмечают и другие авторы [Berghmans T., 2003; Rančić M., 2002]. Однако в нашем исследовании убедительных клинико-рентгенологических данных за развитие грибковой пневмонии нет, что свидетельствует в пользу бронхолегочной колонизации данным микроорганизмом.

Таким образом, у больных РЛ с ВП при проведении ПХТ статистически чаще выявляется в мокроте преимущественно грамотрицательная флора (64%).

#### **2.4.2 Результаты изучения содержания короткоцепочечных жирных кислот в различных биологических субстратах у больных ХОБЛ, раком легкого, раком легкого с внебольничной пневмонией без связи с ПХТ и раком легкого с внебольничной пневмонией при проведении ПХТ.**

Нами были исследованы и представлены в таблицах 8, 9 абсолютная концентрация и относительное содержание (профиль) КЖК в мокроте и кале у больных ХОБЛ, РЛ, РЛ с ВП без связи с ПХТ и РЛ с ВП при проведении ПХТ.

Как следует из таблицы 8, абсолютная концентрация КЖК мокроты может быть выражено следующим образом:  $\sum \text{КЖК (С2-С4) норма (0,032)} < \sum \text{КЖК (С2-С4) ХОБЛ (0,201)} < \sum \text{КЖК (С2-С4) РЛ (0,463)} < \sum \text{КЖК (С2-С4) РЛ с ВП (0,510)} < \sum \text{КЖК (С2-С4) РЛ с ВП/ПХТ (0,612)}$  (мг/г) ( $p < 0,05$  по сравнению с нормой и между группой РЛ и РЛ с ВП/ПХТ). В профиле (р) С2-С4 кислот в мокроте у больных исследуемых групп отмечается снижение

относительного содержания уксусной кислоты: рС2 норма (0,906) > рС2 ХОБЛ (0,846) > рС2 РЛ (0,792) > рС2 РЛ с ВП (0,765) > рС2 РЛ с ВП/ПХТ (0,719) (ед.) (p<0,05 по сравнению с нормой и между всеми группами), при нарастании уровней пропионовой и масляной кислот: рС3 (0,085), рС4 (0,009) норма < рС3 (0,127), рС4 (0,027) ХОБЛ < рС3 (0,174), рС4 (0,031) РЛ < рС3 (0,198), рС4 (0,037) РЛ с ВП < рС3 (0,232), рС4 (0,049) РЛ с ВП/ПХТ (ед.) (p<0,05 по сравнению с нормой, по уровню пропионовой кислоты - также между группами, по уровню масляной кислоты - между группой РЛ и РЛ с ВП/ПХТ), что сказывается на отклонении значений АИ<sup>1</sup> в область более отрицательных значений: АИ РЛ с ВП/ПХТ (- 0,391) < АИ РЛ с ВП (- 0,307) < АИ РЛ (- 0,257) < АИ ХОБЛ (-0,190) < АИ норма (- 0,104) ед. (p<0,05 по сравнению с нормой и между всеми группами). При этом более значительные изменения отмечаются в группе РЛ с ВП/ПХТ.

Т а б л и ц а 8 - Результаты изучения абсолютной концентрации, профилей КЖК и значения АИ в мокроте у больных ХОБЛ, РЛ, РЛ с ВП, РЛ с ВП/ПХТ.

| Группа            | Σ                   | рС2                  | рС3                 | рС4                 | АИ                   |
|-------------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| Норма<br>n=20     | 0,032±<br>0,012     | 0,906±<br>0,011      | 0,085±<br>0,007     | 0,009±<br>0,003     | -0,104±<br>0,009     |
| ХОБЛ<br>n=38      | 0,201±<br>0,045*,** | 0,846±<br>0,0014*,** | 0,127±<br>0,009*,** | 0,027±<br>0,005*    | -0,190±<br>0,012*,** |
| РЛ<br>n=60        | 0,463±<br>0,119*,** | 0,792±<br>0,013*,**  | 0,174±<br>0,011*,** | 0,031±<br>0,006*    | -0,257±<br>0,020*,** |
| РЛ ВП<br>n=21     | 0,510±<br>0,066*    | 0,765±<br>0,019*,**  | 0,198±<br>0,010*,** | 0,037±<br>0,006*    | -0,307±<br>0,019*,** |
| РЛ ВП/ПХТ<br>n=28 | 0,612±<br>0,089*,** | 0,719±<br>0,023*,**  | 0,232±<br>0,025*,** | 0,049±<br>0,011*,** | -0,391±<br>0,024*,** |

П р и м е ч а н и я: данные представлены как «M±m»; \* p<0,05 при сравнении с группой нормы; \*\* p<0,05 при сравнении между группами.

Полученные данные свидетельствуют о повышении активности и численности микроорганизмов в нижних дыхательных путях и смещением их в анаэробный спектр с активизацией факультативной флоры, причем наиболее выраженные изменения в группе больных РЛ с ВП при ПХТ.

Изучены и представлены в таблице 9 КЖК в кале у исследуемых групп. Как следует из таблицы 9, в кале у больных исследуемых групп отмечается статистически значимые изменения (p<0,05): снижение абсолютной концентрации КЖК по сравнению с нормой; различной выраженности повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот при снижении относительного содержания уксусной кислоты по сравнению с нормой, по уровню содержания пропионовой кислоты по сравнению между группами РЛ и РЛ с ВП/ПХТ. Это сказывается на отклонении значений АИ в область более отрицательных значений. При этом более значительные изменения отмечаются в группе РЛ с ВП/ПХТ.

<sup>1</sup> АИ – это отношение суммы концентраций (рС) восстановленных кислот к менее восстановленным: (рСпропионовая+рСмасляная)/рСукусная (Гунзалус И., Стайнер Р., 1963).



Т а б л и ц а 9 - Результаты изучения абсолютной концентрации, профилей КЖК и значения АИ в кале у больных ХОБЛ, РЛ, РЛ с ВП, РЛ с ВП/ПХТ.

| Группа            | $\Sigma$       | pC2              | pC3                 | pC4              | АИ                   |
|-------------------|----------------|------------------|---------------------|------------------|----------------------|
| Норма<br>n=30     | 10,51±<br>2,50 | 0,634±<br>0,009  | 0,189±<br>0,006     | 0,176±<br>0,005  | -0,576±<br>0,012     |
| ХОБЛ<br>n=38      | 4,81±<br>1,29* | 0,590±<br>0,014* | 0,219±<br>0,009*,** | 0,191±<br>0,007* | -0,695±<br>0,018*,** |
| РЛ<br>n=60        | 4,11±<br>1,39* | 0,560±<br>0,019* | 0,239±<br>0,013*    | 0,201±<br>0,010* | -0,786±<br>0,021*,** |
| РЛ с ВП<br>n=21   | 4,96±<br>1,18* | 0,529±<br>0,015* | 0,250±<br>0,009*    | 0,221±<br>0,009* | -0,890±<br>0,025*,** |
| РЛ ВП/ПХТ<br>n=28 | 5,54±<br>1,46* | 0,503±<br>0,014* | 0,264±<br>0,013*,** | 0,233±<br>0,011* | -0,988±<br>0,031*,** |

П р и м е ч а н и я: данные представлены как «M±m»; \* p<0,05 при сравнении с группой нормы; \*\* p<0,05 при сравнении между группами.

Таким образом, исследование КЖК в мокроте у исследуемых групп свидетельствуют о повышении активности и численности микроорганизмов в нижних дыхательных путях и смещением их в анаэробный спектр с активизацией факультативной флоры. Причем более значительные изменения отмечаются при ВП при проведении ПХТ у больных РЛ. Однонаправленные изменения показателей в кале демонстрируют связь микробиоценозов различных биотопов, возможно, за счет транслокации микроорганизмов [Ардатская М.Д., 2015; Шендеров Б. А., 1998].

## 2.5 Результаты изучения характера течения и исходов внебольничной пневмонии у больных раком легкого при проведении ПХТ.

Нами были исследованы особенности течения ВП при проведении ПХТ у больных РЛ. Отмечено, что в исследуемой группе статистически значимо реже к 3-4 неделе имел место полный регресс воспалительных изменений в клиническом анализе крови (8 против 40%); также в эти сроки статистически реже по результатам рентгенологического исследования наступало разрешение пневмонии (в 10% против 38%), чаще - отрицательная динамика (38% против 10%) (p<0,05). В целом по совокупности клинико-лабораторных и рентгенологических данных разрешение ВП при ПХТ у больных РЛ в сроки 3-4 недели регистрировалось статистически реже (3 против 45%) (p<0,05).

Ряд других исследователей пневмонии у больных РЛ без уточнения связи с ПХТ также характеризуют тяжелым, длительным, затяжным течением [Тугова Ю.Е., 1993; Glauser M.P., 2000; Zeitani J., 2006].

Статистически чаще госпитализация больных РЛ с ВП при проведении ПХТ заканчивалась летальным исходом (39 против 14%) (p<0,05). В исследовании Yoo S. (2010) летальным исходом закончились 29,7% госпитализаций больных РЛ с ВП при проведении ПХТ.

В структуре непосредственных причин смерти больных РЛ с ВП при проведении ПХТ пневмония обнаруживалась в 47% случаев, а у умерших больных РЛ с ВП без связи с ПХТ – 16,7%, но статистически значимой разницы не получено в связи с малой выборкой.

Таким образом, ВП при проведении ПХТ у больных РЛ статистически чаще носит затяжной характер течения с высокой частотой летального исхода.

### 3 Результаты изучения предикторов летального исхода внебольничной пневмонии у больных раком легкого при проведении ПХТ.

Нами были исследованы и представлены в таблице 10 анамнестические, клинико-лабораторные и рентгенологические характеристики ВП у больных РЛ при проведении ПХТ в зависимости от исхода.

Т а б л и ц а 10 - Результаты исследования анамнестических, клинико-лабораторных и рентгенологических показателей больных РЛ с ВП при проведении ПХТ в зависимости от исхода госпитализации.

| Признак                            | РЛ с ВП/ПХТ<br>летальный исход**<br>n=17 | РЛ с ВП/ПХТ<br>выписка**<br>n=27 |
|------------------------------------|--|----------------------------------|
| Возраст, лет                       | 68(63-73)                                | 71(68-74)                        |
| Стадия РЛ I-III/IV                 | 3/14                                     | 4/23                             |
| Центральный/периферический РЛ      | 10/7                                     | 13/14                            |
| Метастазы в 0-1/2 и более органов  | 2/15*                                    | 11/16                            |
| Срок РЛ, мес                       | 11(10,1-32,1)*                           | 8(6,8-15,7)                      |
| Срок ПХТ, мес                      | 8(6,6-18,8)*                             | 4(3,9-9,5)                       |
| День ПХТ                           | 5(6-17)                                  | 8(7-21)                          |
| ECOG 1-2/3-4 баллов                | 3/14*                                    | 17/10                            |
| CURB-65 1-2/3 баллов               | 5/12*                                    | 24/3                             |
| Частота дыхания в покое > 20 в мин | 16(94)*                                  | 16(60)                           |
| АД систолическое, мм.рт ст: < 90   | 10(58)*                                  | 5(18,5)                          |
| Гемоглобин, г\л: < 90              | 8(47)*                                   | 4(15)                            |
| Лейкоциты, 10**9/л: < 4            | 11(65)*                                  | 4(15)                            |
| Нейтрофилы, 10**9/л: < 1,8         | 12(71)*                                  | 4(15)                            |
| Тромбоциты, 10**9/л: < 180         | 10(59)                                   | 10(37)                           |
| Креатинин крови, мкмоль/л          | 151(121-195)                             | 103(91-129)                      |
| Мочевина, мкмоль/л                 | 12,4(10,2-14,7)                          | 8,2(7,1-10,5)                    |
| Общий белок, г\л                   | 61(58-63)                                | 62(59-66)                        |
| Сатурация O <sub>2</sub> , %       | 86(80-89)                                | 89(86-92)                        |
| Двусторонняя пневмония             | 9(64)***,*                               | 3(15)****                        |
| Двусторонний плеврит               | 5(36)***                                 | 3(14)****                        |
| Стартовая терапия фторхинолонами   | 5(30)*                                   | 18(67)                           |

Примечания: \* различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) между группами; \*\* данные представлены как «медиана (-95%ДИ- +95%ДИ)» или «n (%)», или «n/n»; \*\*\* количество исследуемых n=14; \*\*\*\* количество исследуемых n=22.

Признаки со статистически значимыми различиями (см табл. 10,  $p < 0,05$ ), относящиеся непосредственно к настоящей госпитализации, были включены в дальнейшее исследование с вычислением факторов риска и отношения шансов. Предикторами летального исхода по поводу ВП у больных РЛ при проведении ПХТ явились: ECOG 3-4 балла – ОШ 9,3(1,8-34,5), CURB-65 $\geq$ 3 баллов – ОШ 47(5,5-443), тахипноэ>20 в мин – ОШ 11(2,3-95,5), АД систолическое<90 – ОШ 6,2(1,5-24,7), анемия<90г/л – ОШ 5,11(1,22-21,2), лейкопения<4 х 10\*\*9/л – ОШ 5,2(1,4-19,5), нейтропения<1,8 х 10\*\*9/л – ОШ 13,8(3,1-61,4), двусторонняя

пневмония – ОШ 10,8(2,09-55,6), отсутствие фторхинолонов в стартовой терапии ОШ 4,8(1,2-17,8). В аналогичном исследовании Yoo S. (2010) по уровню гемоглобина, парциального давления кислорода в крови, тяжести пневмонии, многодолевой инфильтрации, тахипноэ >20 в мин, только последние явилось независимым предиктором летального исхода. Вероятнее всего, это обусловлено изначальным включением в наше исследование методом сплошного отбора, а значит, в том числе и пациентов в тяжелом общем соматическом статусе и/или имеющих пневмонию тяжелого течения.

Таким образом, предикторами летального исхода по поводу ВП у больных РЛ при проведении ПХТ явились: ECOG 3-4 балла, CURB-65 ≥ 3 баллов, тахипноэ >20 в мин, АД систолическое <90 мм рт ст, анемия <90 г/л, лейкопения <4 × 10<sup>9</sup>/л, нейтропения <1,8 × 10<sup>9</sup>/л, двусторонняя пневмония, отсутствие фторхинолонов в стартовой терапии ВП.

#### **4 Результаты изучения клинической эффективности различных режимов антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у больных раком легкого при проведении ПХТ.**

Нами была изучена и представлена в таблице 10 эффективность антибактериальных препаратов в стартовой антибактериальной терапии.

Т а б л и ц а 10 - Результаты изучения эффективности стартовой антибактериальной терапии ВП у больных РЛ при проведении ПХТ.

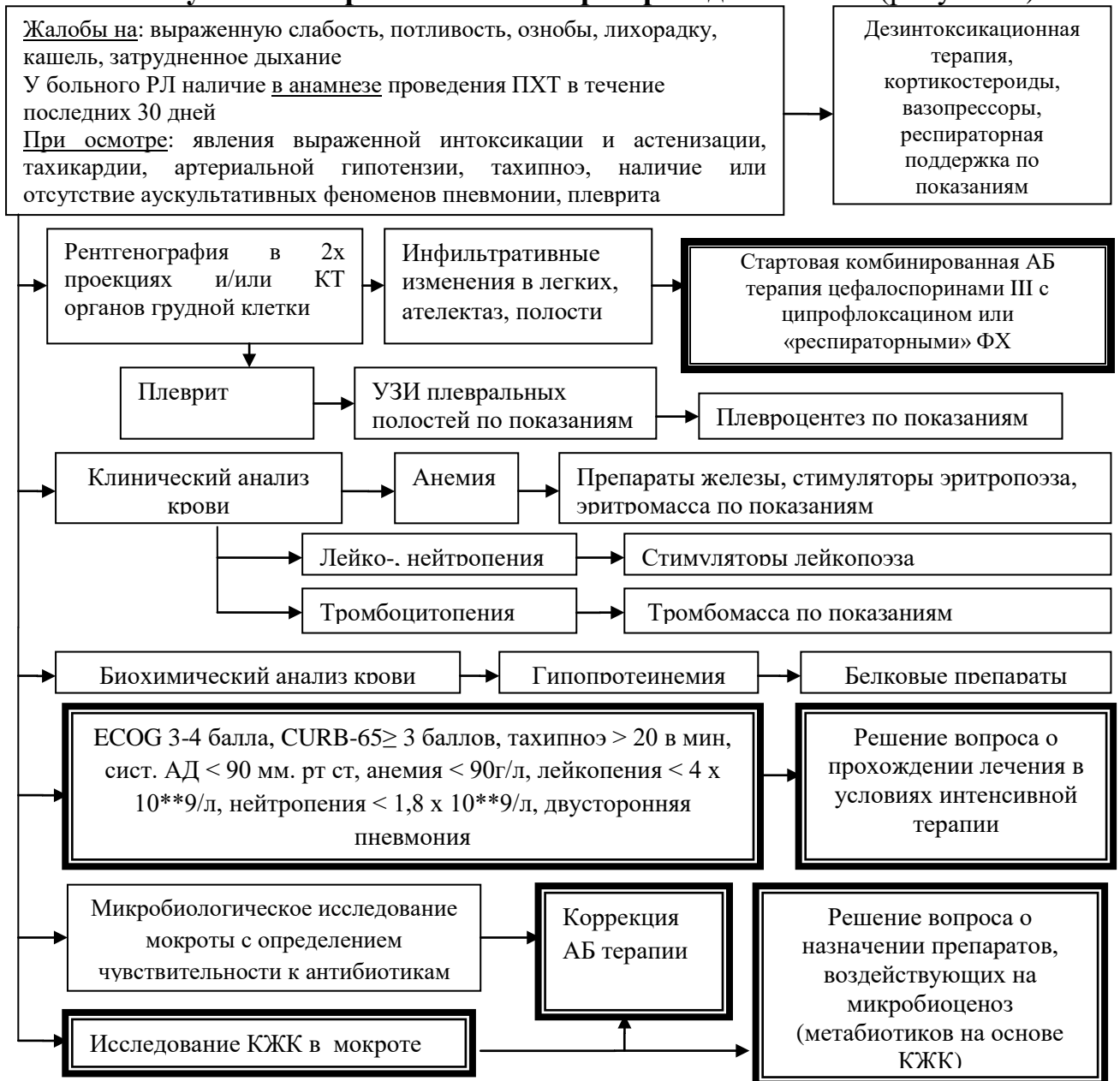
| Препараты  | РЛ с ВП/ПХТ |                 | РЛ с ВП   |                 |
|--|-------------|-----------------|-----------|-----------------|
|  | n           | Эфф-ть<br>n(%)  | n         | Эфф-ть<br>n(%)  |
| <b>Монотерапия</b>   |             |                 |           |                 |
| Цефалоспорины III поколения  | 12          | 4(33,3)*        | 19        | 13(68,4)        |
| ФХ (ципрофлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин)                   | 8           | 5(63,3)         | 6         | 2(33,3)         |
| <i>Всего</i>   | <i>20</i>   | <i>9(45)</i>    | <i>25</i> | <i>14(60)</i>   |
| <b>Комбинированная терапия</b>                                       |             |                 |           |                 |
| Цефалоспорины III + респираторные ФХ (моксифлоксацин, левофлоксацин) | 5           | 4(80)           | 4         | 4(100)          |
| Цефалоспорины III + ципрофлоксацин                                   | 10          | 7(70)           | 8         | 6(75)           |
| Цефалоспорины III + амикацин   | 6           | 4(66,6)         | 3         | 2(66,6)         |
| Цефалоспорины III + макролиды  | 3           | 0(0)            | 4         | 2(50)           |
| <i>Всего</i>   | <i>24</i>   | <i>21(62,5)</i> | <i>19</i> | <i>14(73,7)</i> |

П р и м е ч а н и е - \* различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) между группами РЛ с ВП/ПХТ и РЛ с ВП.

Как следует из таблицы 10, при лечении ВП при проведении ПХТ у больных РЛ клиническая эффективность стартовой АБ монотерапии (цефалоспорины III поколения, ФХ) составляет 45%, эффективность стартовой комбинированной АБ терапии составляет 62,5% ( $p > 0,05$ ). Наибольшая эффективность стартового режима АБ терапии ВП при проведении ПХТ у больных РЛ наблюдается при комбинации цефалоспоринов III поколения с ципрофлоксацином (70%) или респираторными ФХ (80%), однако статистически значимых различий между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ). Полученные данные согласуются с другим исследованием [Авилова Н. Д.,

2007]. Очевидно, это объясняется антибактериальной активностью этих препаратов на грамотрицательную аэробную и анаэробную флору [Авилова Н. Д., 2007; Козлов С.Н., 2009; Sa-Borges M., 2001]. Несмотря на внебольничные условия возникновения пневмонии у исследуемой группы, с учетом обстоятельств (проведение ПХТ, иммунодефицитные состояния, структура возбудителей с преобладанием грамотрицательной флоры), внебольничную пневмонию при проведении ПХТ у больных РЛ целесообразно относить к пневмониям, связанным с оказанием медицинской помощи [Чучалин А.Г., Синопальников А.И., 2010; American Thoracic Society, 2005; Lim W. S., 2009].

**5** Исходя из полученных результатов исследования, разработан и предложен **алгоритм диагностики и лечебной тактики внебольничной пневмонии у больных раком легкого при проведении ПХТ** (рисунок 2).



Р и с у н о к 2 - Алгоритм диагностики и лечебной тактики внебольничной пневмонии у больных раком легкого при проведении ПХТ.

Из рисунка 2 следует, что помимо общепринятых лечебно-диагностических мероприятий по ведению ВП, у данной категории больных целесообразно дополнять микробиологическое исследование мокроты определением КЖК методом ГЖХ-анализа в мокроте для объективизации микроэкологических нарушений; проводить антибактериальную терапию в режиме комбинированной, активную в отношении грамотрицательной аэробной и анаэробной флоры (цефалоспорины III поколения с ципрофлоксацином или респираторными ФХ); использовать предикторы летального исхода (ЕСОG 3-4 балла, CURB-65 $\geq$ 3 балла, тахипноэ >20 в мин, систолическое АД <90 мм. рт ст, анемия <90г/л, лейкопения <4 x 10<sup>9</sup>/л, нейтропения <1,8 x 10<sup>9</sup>/л, двусторонняя пневмония) для интенсификации лечения; проводить коррекцию микроэкологических нарушений биоценоза с использованием препаратов метабиотиков для профилактики инфекционных осложнений.

## ВЫВОДЫ

1 Частота госпитализаций по поводу ВП при проведении ПХТ у больных РЛ увеличивается более чем в 2 раза и составляет 69% госпитализаций больных РЛ по поводу ВП; пневмония является непосредственной причиной смерти у 30,6% больных РЛ, получающих ПХТ.

2 ВП при проведении ПХТ у больных РЛ характеризуется:

2.1 По результатам первичного осмотра чаще фиксируется более тяжелое общее состояние (3-4 баллов по шкале ЕСОG), тяжелое (27%) течение ВП. Клиническими проявлениями в большинстве случаев являются: острое начало (73%), интоксикационно - астенический синдром с выраженным и потрясающим ознобом (20% и 9%), умеренной и выраженной потливостью (32 и 38%), слабостью (100%), тахикардией (57%) и артериальной гипотензией (77%), тахипноэ (91%), невыраженные локальные проявления легочной инфекции - только в половине случаев продуктивный кашель (48%), преимущественно со слизистой мокротой (66%), скудной аускультативной картиной в легких – феномен влажных мелкопузырчатых хрипов меньше, чем в половине случаев (45%), при наличии двусторонней распространенности поражения (34%).

2.2 По данным лабораторно-инструментального обследования заболевание чаще протекает в условиях анемии (91%), лейкопении (41%) с нейтропенией (36%), тромбоцитопенией (45%), гипопроотеинемии (62(60-64) г/л). При обзорной рентгенографии распространенность инфильтрации соответствует двустороннему поражению (33%) с двусторонним плевритом (22%); при компьютерной томографии - полисегментарная распространенность пневмонии (92%) с высокой частотой двустороннего плеврита (58%).

2.3 При микробиологическом обследовании в этиологии пневмонии из общего количества бактериальных микроорганизмов преобладает грамотрицательная аэробная и анаэробная флора (64% наблюдений): чаще всего выявляется *P. aeruginosa* 18% и *K. pneumoniae* 17%. Грамположительная флора выявляется в 36% наблюдений: чаще всего *S. pneumoniae* 24% и

*Streptococcus spp* 10%. Отмечается значимое увеличение частоты выделения из мокроты грибов рода *Candida* (59%).

2.4 Исследование КЖК в мокроте демонстрирует увеличение их абсолютной концентрации, с доминированием в профиле пропионовой и масляной кислот, со смещением анаэробного индекса в резко отрицательную область, что свидетельствует о повышении активности и численности микроорганизмов в нижних дыхательных путях и смещением их в анаэробный спектр с активизацией факультативной флоры. Однонаправленные изменения показателей в кале демонстрирует связь микробиоценозов различных биотопов.

2.5 Течение пневмонии носит затяжной характер, разрешение в сроки 3-4 недель наблюдается у 25% больных. Регистрируется высокая частота летального исхода (39%).

3 Предикторами летального исхода ВП при проведении противоопухолевой терапии у больных раком легкого являются: общий соматический статус по шкале ECOG 3-4 балла, тяжесть пневмонии по шкале CURB-65  $\geq 3$  баллов, тахипноэ  $> 20$  в мин, АД систолическое  $< 90$  мм.рт ст, анемия  $< 90$ г/л, лейкопения  $< 4 \times 10^{*9}$ /л, нейтропения  $< 1,8 \times 10^{*9}$ /л, двусторонняя пневмония, отсутствие фторхинолонов в стартовой антибактериальной терапии.

4 В лечении ВП при проведении ПХТ у больных РЛ клиническая эффективность стартовой антибактериальной монотерапии (цефалоспорины III поколения, фторхинолоны) составляет 45%, эффективность стартовой комбинированной антибактериальной терапии составляет 62,5%; наибольшая эффективность стартового режима антибактериальной терапии наблюдается при комбинации цефалоспоринов III поколения с ципрофлоксацином (70%) или респираторными фторхинолонами (80%).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

При лечении ВП при проведении ПХТ у больных РЛ целесообразно:

1 вести заболевание как пневмонию, связанную с оказанием медицинской помощи;

2 активно применять сопроводительную патогенетическую терапию, направленную на коррекцию анемии, лейкопении, тромбоцитопении, белковой недостаточности, сердечно-сосудистой и легочной недостаточности с применением эритроцитарной, тромбоцитарной массы, препаратов железа, стимуляторов эритропоэза, лейкопоэза, свежезамороженной плазмы, белковых препаратов, вазопрессоров, кортикостероидов, респираторной поддержки, плевростомы с эвакуацией патологической плевральной жидкости по показаниям;

3 дополнять рутинное микробиологическое исследование мокроты определением КЖК методом ГЖХ-анализа в мокроте, бронхоальвеолярном лаваже для объективизации микробиологических нарушений биоценоза;

4 проводить антибактериальную терапию в режиме комбинированной, активную в отношении грамотрицательной аэробной и анаэробной флоры

(цефалоспорины III поколения с ципрофлоксацином или респираторными фторхинолонами); применять противогрибковые препараты по показаниям;

5 расширять показания для проведения лечения в условиях интенсивной терапии, в частности у больных с общим соматическим статусом по шкале ECOG 3-4 балла, тяжестью пневмонии по шкале CURB-65  $\geq 3$  балла, тахипноэ  $>20$  в мин, систолическим АД  $<90$  мм. рт ст, анемией  $<90$  г/л, лейкопенией  $<4 \times 10^9$ /л, нейтропенией  $<1,8 \times 10^9$ /л, двусторонней пневмонией;

6 учитывая феномен транслокации, проводить коррекцию микроэкологических нарушений биоценоза с использованием препаратов метабитиков для профилактики инфекционных осложнений.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

- 1 Ардатская М.Д., Шевцов В.В., Жакот А.Н., Феданков И.Н., Пономарева Е.В. Метаболиты микрофлоры различных биотопов при заболеваниях бронхолегочной системы. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014. №3. С.46-54.
- 2 Пономарева Е.В., Ардатская М.Д., Ноников В.Е. Изучение короткоцепочечных жирных кислот в различных биосубстратах у больных раком легкого для прогнозирования риска развития инфекционных осложнений при проведении противоопухолевой химиотерапии. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2014 - №5 – приложение №44, с. 102.
- 3 Пономарева Е.В., Шевцов В.В., Ардатская М.Д., Ноников В.Е. Диагностическое значение короткоцепочечных жирных кислот в различных биосубстратах при патологии бронхолегочной системы. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2014 - №5 – приложение №44, с. 102.
- 4 Пономарева Е.В., Одинцов С.В., Ардатская М.Д., Ноников В.Е. Частота и факторы, предрасполагающие к развитию инфекций нижних дыхательных путей у больных раком легкого. // Терапевт. 2014. № 11. С. 10-13.
- 5 Пономарева Е.В., Грибунов Ю.П., Одинцов С.В., Ардатская М.Д., Ноников В.Е. Частота выявления пневмонии у больных злокачественными новообразованиями: анализ 915 материалов аутопсий. // Терапевт. 2015. № 3. С. 28-32.
- 6 Пономарева Е.В., Грибунов Ю.П., Одинцов С.В., Ардатская М.Д., Ноников В.Е. Непосредственные причины смерти больных раком легкого и роль пневмонии в танатогенезе: ретроспективный анализ 244 материалов аутопсий. // Терапевт. 2015. № 8. С. 4-9.
- 7 Ардатская М.Д., Пономарева Е.В., Евдокимова С.А., Одинцов С.В. Внебольничная пневмония у больных раком легкого на фоне противоопухолевой химиотерапии (этиология, выбор антибактериальной терапии). // Клиническая геронтология. 2016 . №2. С 14-20.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ - антибактериальный  
АЭ – анаэробный индекс  
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж  
ВП – внебольничная пневмония  
ГЖХ-анализ – газожидкостный хроматографический анализ  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
ПХТ – противоопухолевая химиотерапия  
РГ–рентгенография  
РЛ – рак легкого  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
ФХ –фторхинолоны  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
С2 - уксусная кислота  
С3 - пропионовая кислота  
С4 - масляная кислота  
*E. coli - Escherichia coli*  
*H. influenzae - Haemophilus influenzae*  
*K. pneumoniae - Klebsiella pneumoniae*  
*P. aeruginosa - Pseudomonas aeruginosa*  
*S. aureus - Staphylococcus aureus*  
*S. pneumoniae - Streptococcus pneumoniae*