

Спектр інфекційних збудників пневмоній у хворих з порушеннями імунітету на тлі онкогематологічних захворювань

Т.О. Перцева, І.С. Борисова

КЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Досліджений спектр провідних етіологічних збудників пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на тлі онкогематологічних захворювань на базі гематологічного центру КЗ «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4 ДОР» протягом 2005–2011 рр. Ретроспективне дослідження 1449 хворих включало аналіз архівних даних результатів серологічних та мікробіологічних досліджень мокротиння за 2005–2009 рр.; проспективне дослідження 678 хворих включало проведення мікробіологічних досліджень мокротиння, отриманого методом індукції та рідини бронхоальвеолярного лаважа. Визначені тенденції щодо зміни спектра основних інфекційних збудників пневмонії у хворих на тлі онкогематологічних захворювань. Установлено значне зменшення етіологічної ролі грампозитивної флори при збільшенні питомої ваги грамнегативної флори з 45% до 61,7%; збільшення кількості асоціацій з грибами до 53,9% та підвищення питомої ваги частки грамнегативних неферментивних бактерій.

Ключові слова: пневмонія, інфекційні збудники, онкогематологічні захворювання.

Останні десятиріччя характеризуються значним поліпшенням прогнозу при багатьох онкогематологічних захворюваннях. Сучасні методи лікування дозволили підвищити показник п'ятирічної безрецидивної виживаності у 50–90% хворих на лімфограулематоз, 30–40% хворих на гострий лімфобластний лейкоз, 20–25% хворих на гострий мієлоїдний лейкоз [2, 4, 18]. Уведення нових схем поліхіміотерапії дозволяє отримувати все більший відсоток ремісій і у хворих на агресивні лімфоми. Так, лікування дифузної В-крупноклітинної лімфосаркоми курсом NHL-BFM-90 дозволяє отримати до 83% ремісій, а загальна п'ятирічна виживаність сягає 85%. При волосатоклітинному лейкозі у 99% хворих сьогодні досягається стійка повна ремісія [15, 16]. Трансплантація стволових гемопоетичних клітин у 1,5–2 рази дозволяє поліпшити віддалені результати лікування найбільш несприятливих варіантів онкологічних захворювань крові та забезпечити виживаність у 50–80% таких хворих, що було неможливо при використанні лише медикаментозних методів [14].

Разом з тим, основною перешкодою сучасному інтенсивному лікуванню, що дозволяє отримати тривалі та повні ремісії, є інфекції [2, 4, 5, 17]. Відомо, що сьогодні інфекційні ускладнення (ІУ) у хворих на тлі онкогематологічних захворювань реєструють практично у 70% випадків [2, 4]. При цьому смертність від ІУ займає друге місце після резистентності самого пухлинного процесу [19]. Найбільший внесок у показник летальності хворих від ІУ на тлі онкогематологічних захворювань робить показник летальності від пневмонії [3, 17]. При цьому перебіг пневмоній характеризується мізерністю клінічних проявів та стрімкістю розвитку фатальних наслідків [4, 17].

На сьогодні відсутній єдиний погляд на основну етіологічну роль тих чи інших мікроорганізмів, що спричиняють пневмонію у хворих з порушеннями імунітету на тлі онкогематологічних захворювань. Спектр мікроорганізмів, що відповідають за інфекційний процес у нижніх дихальних шляхах, періодично змінюється [2, 4, 5, 6, 11]. Відомо, що у хворих з порушеннями імунітету на тлі онкогематологічних захворювань у 70-х роках минулого сторіччя найчастіше виділяли грамнегативні бактерії, у 90-х – грампозитивні; на сучасному етапі знову з'явилася тенденція до підвищення ролі грамнегативної флори [3, 13, 14]. За останні 20 років значно збільшилася роль грибкових патогенів. Інвазивні мікози стають однією з провідних причин інфекційної летальності у хворих на тлі онкогематологічних захворювань [7].

У зв'язку з цим дуже важливим є вивчення етіологічної структури збудників пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на тлі онкогематологічних захворювань.

Мета дослідження – визначити спектр основних інфекційних збудників пневмонії у хворих з тяжкими порушеннями імунітету на тлі онкогематологічних захворювань.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження складалося з двох етапів. На першому етапі проводили аналіз архівних даних 1449 хворих на пневмонію з тяжким порушенням імунітету на тлі онкологічних захворювань крові, які проходили програмне лікування на базі гематологічного центру КЗ «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4 ДОР» протягом 2005–2009 рр. і склали 1-у групу дослідження. Ретроспективно аналізували частоту виникнення пневмонії та результати мікробіологічних досліджень мокротиння. Другий етап дослідження включав проспективне дослідження 568 хворих на пневмонію, які проходили лікування на цій базі протягом 2010–2011 рр. і склали 2-у групу дослідження. Матеріалом для ідентифікації збудників пневмонії у 2-й групі дослідження були: мокротиння, отримане методом індукції мокротиння, та рідина трахеобронхіального лаважа, отримана під час бронхоскопії [1]. Мікробіологічне дослідження проводили шляхом вивчення нативних мазків із визначенням основних морфологічних типів. Проведення якісного мікробіологічного дослідження здійснювали поетапно на щільних диференціально-поживних середовищах: Блаурока, ЖСА, ЕНДО, Сабуро, кров'яний та шоколадний агарі. Виділення анаеробів проводили на збагаченому кров'яному агарі + 0,5 твін-80 в умовах анаеробного культивування в анаеростаті. Ступінь обсіменіння вихідного матеріалу визначали підрахунком кількості колоній, які вирости, з урахуванням ступеня розведення та обсягу засівної дози. Показники 10^4 – 10^5 оцінювали як середній ступінь мікробного обсіменіння, понад 10^5 – як високий. Чутливість до антибіотиків визначали відповідно до нормативних документів [10, 12]. Статистичне оброблення отриманих результатів виконали за допомогою

Розподілення госпіталізованих хворих гематологічного центру КЗ «Дніпропетровська міська багатoproфільна клінічна лікарня № 4 ДОР» за роками (2005–2011 рр.)

Кількість хворих		Ретроспективне дослідження					Проспективне дослідження		Усього
		2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	
Госпіталізовано	n	1337	1330	1383	1441	1457	1650	1620	10218
Хворих на пневмонію	n	294	318	271	268	298	301	267	2017
	%	21,9	23,9	19,6	18,6	20,5	18,2	16,5	19,73

Таблиця 2

Характеристика хворих на пневмонію на тлі онкогематологічних захворювань в групах дослідження

Групи дослідження	Кількість, n	Стать		Онкогематологічні захворювання						
		ч	ж	ГМБЛ	ГЛЛ	ГПЛ	ГМЛ	ХМЛ	ХЛЛ	Інші
1-а група	1449	966	483	448	254	63	63	88	344	84
2-а група	568	341	227	224	128	33	30	45	172	42

стандартного пакету функцій “MS Excel”. Діагноз онкологічних захворювань крові у хворих досліджуваної групи було верифіковано згідно із загальноприйнятими клінічним та морфологічним критеріями [9]. Діагноз пневмонії було верифіковано згідно з Наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За період 2005–2011 рр. до гематологічного центру КЗ «Дніпропетровська міська багатoproфільна клінічна лікарня № 4 ДОР» було госпіталізовано та проліковано більше 10 тис. хворих (10 218) із онкологічними захворюваннями крові. Розподілення госпіталізованих хворих за роками наведено в табл. 1.

За результатами даних, що наведені у табл. 1, 1-у групу ретроспективного дослідження склали 1449 хворих на пневмонію на тлі онкогематологічних захворювань, 2-у групу проспективного дослідження склали 568 хворих.

Характеристика хворих на пневмонію на тлі онкогематологічних захворювань груп дослідження за нозологічними формами і статтю представлена в табл. 2.

Групи дослідження не відрізнялись за показниками віку, статі та нозологічними формами онкогематологічної патології. Вік хворих у 1-й і 2-й групах дослідження становив від 23 до 68 років. Частка жінок і чоловіків у групах дослідження складала 1:2 та 2:3 відповідно. Розподілення хворих за нозологічними формами було наступним: гострий мієлобластний лейкоз (ГМБЛ) був діагностований у 448 хворих 1-ї групи і у 224 хворих 2-ї групи; гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) – у 254 і 128 хворих відповідно; гострий промієлоцитарний лейкоз (ГПЛ) – у 63 і 33 хворих; гострий мієлолейкоз (ГМЛ) – у 63 і 30 хворих; хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) – у 88 і 45 хворих; хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) – у 344 і 172 хворих; інші захворювання (множинна мієлома, мієлодиспластичний синдром, апластична анемія, недиференційовані гострі лейкози) – у 84 і 42 хворих відповідно.

Таблиця 3

Показники ідентифікації патогенних мікроорганізмів у хворих на пневмонію з порушеннями імунітету на тлі онкогематологічних захворювань

Показники	Групи дослідження			
	1-а група		2-а група	
	n	%	n	%
Хворих	1449	100	568	100
Досліджень на наявність патогенних мікроорганізмів	431	29,7	179	31,5
Досліджень з ідентифікованими патогенними мікроорганізмами	102	23,7	115	64,2
Досліджень мокротиння	389	90,3	81	45,2
Досліджень мокротиння з ідентифікованими патогенними мікроорганізмами	91	23,4	43	34,4
Досліджень бронхоальвеолярної рідини	-	-	86	48,0
Досліджень бронхоальвеолярної рідини з ідентифікованими патогенними мікроорганізмами	-	-	77	61,6
Серологічні дослідження крові на ЦМВ	42	9,7	12	6,8
Ідентифіковано ураження ЦМВ	11	10,6	5	4,0
Грамнегативні бактеріальні патогени	46	45,0	71	61,7
Грамположитивні бактеріальні патогени	39	38,2	30	26,2
Гриби	6	5,4	9	7,8
Асоціації бактерії + гриби	36	35,3	62	53,9

Інфекційні збудники пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на тлі онкогематологічних захворювань

Збудник	1-а група		2-а група	
	п	%	п	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	24	23,8	14	12,3
<i>Streptococcus pyogenes</i>	5	4,9	8	7,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	5,9	9	7,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	11,8	20	17,8
<i>Hemophilla influenzae</i>	19	18,6	12	10,2
<i>Escherichia coli</i>	9	8,8	13	11,1
<i>Proteus spp.</i>	3	2,9	9	7,6
<i>Enterobacter spp.</i>	5	4,9	7	6,5
ГННФБ	4	3,9	10	7,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	7,8	5	4,6
Інші бактеріальні збудники	7	6,7	8	7,2
Усього	102	100	115	100

Особливістю клінічного перебігу пневмоній у 1361 хворих груп дослідження була відсутність або недостатня кількість мокротиння. У зв'язку з цим у 1-й групі дослідження можливо було провести дослідження мокротиння лише у 389 (26,8%) хворих; серологічне дослідження крові для визначення цитомегаловірусу (ЦМВ) проведено у 42 (2,9%) хворих. У 2-й групі хворих визначення етіологічного діагнозу пневмонії проводили у 179 (31,5%) хворих. Серед них дослідження мокротиння, що було отримане методом індукованого мокротиння, проведено у 81 (14,3%) хворого; у 86 (15,1%) хворих матеріалом для мікробіологічного дослідження була рідина бронхоальвеолярного лаважа, отримана під час бронхоскопії; серологічне дослідження крові для визначення ЦМВ проведено у 12 (2,1%) хворих.

Показники ідентифікації патогенних мікроорганізмів у групах дослідження у хворих на пневмонію з порушеннями імунітету на тлі онкогематологічних захворювань наведені в табл. 3.

За результатами проведених бактеріологічних та серологічних досліджень 610 хворих на пневмонію з порушеннями імунітету на тлі онкогематологічних захворювань патогенні мікроорганізми у діагностично значущій концентрації були виділені у 217 хворих: у 1-й групі – у 102 (23,7%) хворих, у 2-й групі – у 115 (64,2%) хворих. Грамнегативні мікроорганізми були визначені в 1-й групі дослідження у 46 (45,0%) хворих, у 2-й групі – у 71 (61,7%) хворих. Грампозитивні мікроорганізми були визначені в 1-й групі дослідження у 39 (38,2%) хворих, у 2-й групі – у 30 (26,2%) хворих. Поєднання з грибковими збудниками у 1-й і 2-й групах дослідження було визначено у 36 і 62 хворих відповідно, що становило 35,3% і 53,9%. Основними представниками грибкової флори в асоціаціях в обох групах дослідження були представники роду *Candida spp.* Провідну роль грибкової флори у виникненні пневмонії було доведено у 1-й групі у 6 (5,4%) хворих; у 2-й групі – у 9 (7,8%) хворих. Збудниками грибкових пневмоній були *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* та *Aspergillus fumigatus* в сполученні з *Candida albicans*.

Незважаючи на використання сучасних та адекватних методів дослідження етіологічно не визначеними залишилися у 1-й групі дослідження 66,3% випадків пневмоній, у 2-й групі – 30,2%. Отримані дані збігаються з даними літератури і можна пояснити такими чинниками: недостатня кількість

мокротиння для дослідження; призначення АБП до проведення бактеріологічного дослідження у зв'язку з необхідністю лікування фебрильної нейтропенії або інших інфекційних ускладнень; відсутність етіологічно значущого збудника в момент дослідження на тлі АБТ; визначення мікроорганізмів не в діагностично значущій концентрації (носії, контамінація бактеріями ротоглотки, суперінфекція на тлі АБТ) [12]. У 2-й групі дослідження високий відсоток визначення етіологічного діагнозу пневмоній пояснювався вибором основного матеріалу дослідження. Використання рідини бронхоальвеолярного лаважа для мікробіологічного дослідження, за літературними даними, дозволяє визначати інфекційні збудники до 60% і вище [3, 4].

Показники ідентифікації мікроорганізмів у мокротинні та бронхоальвеолярній рідині хворих з порушеннями імунітету на тлі онкогематологічних захворювань груп дослідження наведені в табл. 4.

За результатами даних бактеріологічних досліджень хворих з тяжкими порушеннями імунітету на тлі онкогематологічних захворювань типові збудники пневмоній, такі, як *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilla influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, у 1-й групі були визначені у 51 хворого, що становило 50,0%; у 2-й групі – у 32 хворих, що становило 27,8%. Збудники пневмонії, що є провідними серед патогенів нозокоміальної інфекції, такі, як *P. aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, представники родини *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*) у 1-й групі визначені у 29 хворих, що становило 28,4%; у 2-й групі – у 49 хворих, що становило 42,6%. Частка грамнегативних ферментивних бактерій (ГННФБ) у групах дослідження становила 4 та 10 хворих, що складало 3,9% та 7,9% відповідно. В обох групах частіше ці збудники визначали в асоціаціях з іншими бактеріальними та грибковими патогенами. Інші інфекційні збудники (*Serratia marcescens*, *Streptococcus viridans*, *Shewanella putrefaciens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp.*) у 1-й групі визначені у 7 (6,7%) хворих, у 2-й групі – у 8 (7,2%) хворих.

ВИСНОВКИ

1. За результатами бактеріологічних та серологічних досліджень 610 хворих на пневмонію з порушеннями імунітету на тлі онкогематологічних захворювань за 2005–2011 рр. етіологічні інфекційні збудники захворю-

вання були визначені у 35,6% випадків. Незважаючи на використання сучасних методів дослідження більше ніж 60% пневмоній у даній категорії хворих залишаються етіологічно не визначеними.

2. Спектр провідних етіологічних збудників пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на тлі онкогематологічних захворювань за результатами проведених бактеріологічних та серологічних досліджень за 2005–2011 рр. значно змінився: за останні два роки встановлено значне зменшення етіологічної ролі грампозитивної флори при збільшенні питомої ваги грамнегативної флори з 45% до 61,7%. Кількість визначених асоціацій з грибами за період дослідження збільшилася з 35,3% до 53,9%.

3. Питома частка традиційних інфекційних збудників пневмонії *St. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* протягом 2005–2011 рр. у хворих з тяжкими порушеннями імунітету на тлі онкогематологічних захворювань зменшилась за рахунок значного збільшення етіологічної ролі *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *E. coli* та *Staphylococcus aureus*.

4. Важливу роль у хворих з порушеннями імунітету у виникненні пневмонії відіграють нетипові для негоспітальних пневмоній *Serratia marcescens*, *Shewanella putrefaciens*, *Stenotrophomonas maltophilia* та інші грамнегативні неферментувальні бактерії, приріст яких протягом 2005–2011 рр. у структурі інфекційних збудників пневмонії збільшився у 3 рази.

Спектр инфекционных возбудителей пневмоний у больных с нарушениями иммунитета на фоне онкогематологических заболеваний Т.А. Перцева, И.С. Борисова

Изучен спектр основных инфекционных возбудителей пневмоний у больных с нарушениями иммунитета на фоне онкогематологических заболеваний на базе КУ «Днепропетровская город-

ская многопрофильная больница №4 ДОР» в течение 2005–2011 гг. Ретроспективное исследование 1449 больных включало анализ архивных данных результатов серологических и микробиологических исследований мокроты за 2005–2009 гг.; проспективное исследование 678 больных включало проведение микробиологических исследований мокроты, полученной методом индукции мокроты и жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Определены тенденции изменения спектра основных инфекционных возбудителей пневмоний у больных на фоне онкогематологических заболеваний. Установлено значительное снижение этиологической роли грампозитивной флоры за счет увеличения удельного веса грамнегативной флоры с 45% до 61,7%; увеличение количества микробных ассоциаций с грибами до 53,6% и увеличение роли грамнегативных неферментирующих бактерий.

Ключевые слова: пневмония, инфекционные возбудители, онкогематологические заболевания.

Spectrum of pneumonia causative agent in the patients with impaired on the background of oncohematological diseases

T.A. Pertseva, I.S. Borisova

Spectrum of the main pneumonia causative agents in the patients with impaired immunity on the background of oncohematological diseases has been studied on the base of ME "Dnipropetrovsk city hospital №4" during 2005–2011. The results of serologic and microbiological studies of sputum have been determined during 2009–2011 retrospectively. The prospective investigations included the carrying out microbiological studies of sputum, taken with help of the inductional sputum method and bronchoalveolar fluid lavage. The tendencies of changing main causative agents in the patients on the background of oncohematological diseases have been defined. The considerable decrease of etiological role of gram positive flora has been found by increasing specific gravity of gram negative flora from 45% to 61,7%, increasing the amount of microbial associations with fungi to 53,6% and increasing the role of gram negative non-enzymatic bacteria.

Key words: Pneumonia, Causative agents, Oncohematological diseases.

Сведения об авторах

Перцева Татьяна Алексеевна – «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепропетровск, 49000, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9.

Борисова Инна Станиславовна – «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепропетровск, 49000, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9. E-mail: doctorinnaborsova@mail.ru.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдеев С.Н., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Применение метода индуцированной мокроты для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей. Пульмонология. – 2010; 4: 81–87.
2. Багирова Н.С., Дмитриева Н.В. Бактериемии у больных гемобластомами. Проблемы гематологии и переливания крови. – 2002; 4: 21–33.
3. Галстян Г.М., Клясова Г.А., Катриш С.А. и др. Этиология нозокомиальных пневмоний у онкогематологических больных в отделении реанимации и интенсивной терапии. Клин. микробиол. антибиот. Химиотер. – 2011. – 133: 231–240.
4. Дзюблик О.Я., Дзюблик І.В., Сухін Р.Є. та ін. Спектр вірусних збудників у хворих на негоспітальну пневмонію. Укр.пульмон. журнал. – 2010; 1:27-30.
5. Дзюблик Я.О. Клінічні аспекти антибіотикорезистентності збудників негоспітальних інфекцій дихальних шляхів. Укр.пульмон. журнал. – 2010; 3:53-56.
6. Наказ «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». – К.: Велес, 2007. – С. 105–146.
7. Наказ МОЗ України № 554 від 2007 р. із доповненнями від 2010 р.
8. Наказ МОЗ України № 167 від 5.04.2007 «Методичні вказівки по визначенню чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів МВ 9.9.5-143-2007».
9. Фещенко Ю.И., Дзюблик А.Я. Рациональная антибиотикотерапия больных с инфекциями нижних дыхательных путей. Укр.пульмон. журнал. – 2009; 4:5-8.
10. Groll A.H. Diagnose und Therapie von Pilzinfektionen und der Pneumocystis-Pneumonie bei Kinder und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen. Klinische Pädatrie. 2005; 217(1):37–66.
11. Rossini F., Verga M., Giltri G. et al. Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukemia receiving first induction therapy with anthracycline-containing regimens. Haematologica. – 2000; 85:1255–1260.

Статья поступила в редакцию 25.04.2013