

overview of mechanisms and clinical management / G. Campo, R. Pavasini, M. Malagù [et al.] // Cardiovasc. Drugs. Ther. 2015. Vol. 29, N 2. P. 147–157.

5. Fabbri L.M., F. Luppi, B. Begh [et al.] / Complex chronic comorbidities of COPD // Eur Respir J. 2011 Jan. Vol.31, N 1. 204–12.

Статья поступила в редакцию 21.10.2019

#### Координаты для связи

Димова Евгения Александровна, врач-кардиолог отделения для больных с острым инфарктом миокарда регионального сосудистого центра ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница». E-mail: amursisters@mail.ru

Меньшикова Ираида Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: kaf\_proped\_vnutr\_bolezney@amursma.su

Щербинина Екатерина Сергеевна, врач-кардиолог блока интенсивной терапии отделения для больных с острым инфарктом миокарда регионального сосудистого центра ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница».

Почтовый адрес ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: 675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: AmurSMA@AmurSMA.su, science.dep@AmurSMA.su

Почтовый адрес ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница»: 675027, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26.

УДК  
616.24-002+616.155.392+616.155.394.5

А.А. Синюк, К.М. Мишкурова,  
Т.В. Есенина, Н.В. Федорова,  
Н.В. Тубольцева

ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница»  
г. Благовещенск

#### ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИЙ ПРИ МИЕЛОТОКСИЧЕСКОМ АГРАНУЛОЦИТОЗЕ

Современная терапия гемобластозов позволяет добиваться длительных ремиссий у многих больных злокачественными заболеваниями системы крови [10, 11]. Но этот результат достигается путем интенсификации курсов химиотерапии. При использовании таких протоколов возможно развитие многих осложнений, в первую очередь миелотоксического агранулоцитоза [11, 12]. 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 [13]. 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, 6, 7]. Поэтому рекомендуется при наличии лихорадки в период нейтропении выполнять компьютерную томографию легких независимо от аускультативной картины и без предварительной рентгенографии [3, 4, 11]. Гипертермия часто является единственным признаком инфекционного процесса, достаточным для назначения адекватной антибактериальной терапии [2, 8, 9, 11].

Согласно критериям Американского общества инфекционных заболеваний [14], используется термин «фебрильная нейтропения», которым обозначают повышение температуры тела выше  $38^\circ\text{C}$  не менее двух 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 [8, 11, 12].

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 дней 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 нейтропенией целесообразно назначение эмпирической терапии, которая может состоять из монотерапии антибиотиками широкого спектра действия (цефалоспорины III – IV поколений, карбапенемы) или из комбинации двух – трёх антибиотиков. Обязательным считается использование препаратов, направленных против опасных грамотрицательных возбудителей (синегнойная палочка) ввиду остроты и тяжести инфекционных осложнений, вызванных этими патогенами.

## Материалы и методы исследования

Изучены истории болезни 34 пациентов с нозокомиальными пневмониями, развившимися на фоне агранулоцитоза после проведения цитостатического лечения. В эту группу включено 20 больных с острыми лейко-

зами, 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 минуту. Кашель со скудно отделяемой мокротой отмечали 20 больных. Жалобы на одышку предъявляли все пациенты. Лишь у пяти 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

---

**Резюме** В работе на основании обзора литературы и анализа собственных данных представлена современная информация об особенностях клиники, диагностики и лечения пневмоний у онкогематологических больных на фоне миелотоксического агранулоцитоза. Особенности 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 так же 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 для тех ситуаций, 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. При отсутствии эффекта или появлении новых очагов на рентгенограммах к проводимой терапии необходимо добавить ванкомицин и/или антимикотические препараты. При подозрении на *p. aeruginosa* назначается антипсевдомонадный  $\beta$ -лактам в сочетании с ципрофлоксацином или аминогликозидом. Обязательно применение препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. При повышении количества лейкоцитов более  $1 \times 10^9/\text{л}$  отмечается положительная динамика основных клинических симптомов пневмонии.

**Ключевые слова:** гемобластозы, миелотоксический агранулоцитоз, пневмония, диагностика, лечение.

с агранулоцитозом являлись *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*. Моноинфекция отмечалась 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, нетилмицин), 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 очагов на рентгенограммах дополнительно назначались ванкомицин, амфотерицин В или другие противогрибковые препараты. Проводили противовоспалительную и дезинтоксикационную терапию. Применяли препараты гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов.

При повышении уровня лейкоцитов более  $1,0 \times 10^9$ /л состояние больных улучшалось: купировалась лихорадка, становились менее

выраженными симптомы интоксикации, начала 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 лёгочной ткани. Провести дифференциальный диагноз в данной ситуации было очень трудно даже используя современные бронхоскопические и рентгенологические методики. Диагностике помогло рентгенологическое исследование в динамике: во всех случаях воспалительный инфильтрат на фоне антибактериальной

---

## FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PNEUMONIA IN MYELOTXIC AGRANULOCYTOSIS

A.A. Sinyuk, K.M. Mishkurova, T.V. Esenina, N.V. Fedorova, N.V. Tuboltseva

SAHI AR "Amur Regional Clinical Hospital", Blagoveshchensk

**Abstract** The work provides up-to-date information on the features of the clinical picture, diagnosis and treatment of pneumonia in hematologic patients with myelotoxic agranulocytosis based on a literature review and analysis of our own data. Peculiarities of pneumonia developed against the background of agranulocytosis are their atypical, severe and protracted course, often complicated by sepsis and bacterial and toxic shock. During the period of agranulocytosis in the lungs due to neutrophil deficiency, a dense inflammatory infiltrate does not form, giving a clear clinical and radiological picture of pneumonia. Therefore, in such patients, a characteristic auscultatory picture of pneumonia is often absent; in a traditional X-ray examination, it is also not possible to detect infiltration in the lungs. In these patients, in the presence of fever, computed tomography of the lungs should be performed regardless of the auscultatory picture and without prior radiography, radiation exposure must be limited in agranulocytosis. In order to adequately treat pneumonia in patients with agranulocytosis, in the period before the pathogen is identified and its sensitivity to antibiotics is determined, as well as in situations where it is not possible to establish an etiological diagnosis of pneumonia, empirical antibiotic therapy is necessary, which may consist of monotherapy, with carbapenems, cefoperazone/sulbactam or combination therapy with cephalosporins of III-IV generations. In the absence of effect or the appearance of new foci on radiographs, vancomycin, amphotericin B or antifungal drugs must be added to the therapy. If you suspect *aeruginosa* anti-pseudomonas  $\beta$ -lactam in combination with ciprofloxacin or aminoglycoside are prescribed. The use of granulocyte colony stimulating factor preparations is necessary. With an increase in the number of leukocytes more than  $1 \times 10^9$  / l, there is a positive dynamics of the main clinical symptoms of pneumonia.

**Key words:** hemoblastoses, myelotoxic agranulocytosis, pneumonia, diagnosis, treatment.

**DOI 10.22448/AMJ.2019.4.18-22**

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 - мицелий грибов, альвеолярные макрофаги и очень незначительное количество гранулоцитов (в ряде случаев гранулоциты вообще отсутствовали).

### Заключение

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 так же 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 для тех ситуаций, 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 и/или антимикотические препараты. 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.

### Литература

1. Асаулук И.К., Бойчак М.П., Бышук В.А. О пневмониях на фоне вторичной иммунологической недостаточности // Труды 8-го Национального конгресса 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. Воробьев А.И. Цитостатическая болезнь // Руководство по гематологии, 3-е. изд., перераб. и доп. М.: Ньюдиамед, 2003. Т.2. С. 206 – 209.
4. Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Григоренко А.А., Филатова Е.А. Бронхолегочные осложнения хронических лейкозов. Благовещенск. Издательство ДальГАУ, 2019. 167 с.
5. Войцеховский В.В., Груздова А.В., Филатова Е.А. и др. Анализ инфекционных осложнений гемобластозов в Амурской области Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. № 46. С. 64-68.
6. Ландышев Ю.С., Филиппова И.С., Войцеховский В.В., и др. Эпидемиологические исследования хронического лимфолейкоза в Амурской области // Дальневосточный медицинский журнал. 2006. № 4. С. 51-54.
7. Ландышев Ю.С., Войцеховский В.В., Щербань Н.А., и др. Эндобронхиальная микрогемоциркуляция при заболеваниях внутренних органов // Дальневосточный медицинский журнал. 2012. № 1. С. 6.
8. Птушкин В.В. Инфекционные осложнения у больных с онкогематологическими заболеваниями // Клиническая онкогематология / под ред. М. А. Волковой. М., 2007. С. 1001–1024.
9. Рукавицын О.А. Гематология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2015. 776 с.
10. Савченко В.Г. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. М. 2018. Т. 1. 1006 с.
11. Савченко В.Г. Программное лечение заболеваний системы крови. М. Практика, 2018 г. Т.2. 1256 с.
12. Соколов А.Н., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Гематологические заболевания // Респираторная медицина: рук. для врачей / под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т.2. С. 605 – 619.
13. Чеботкевич В.Н., Мельникова В.Н., Волкова С.Д. Оптимальные методы микробиологической и иммунологической диагностики гнойно-септических заболеваний: пособие для врачей. СПб., 1996. 22 с.
14. Bodey J.P., Bueltmann B., Duguid W. An international autopsy survey // Eur. J. Microbiol. Infekt. Dis. 1992. Vol. 15. P. 99–109.

Статья поступила в редакцию 20.09.2019

## Координаты для связи

Синюк Анастасия Андреевна, врач иммунологической лаборатории ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница». E-mail: asya-amur@rambler.ru

Есенина Татьяна Владимировна, зав. гематологическим отделением ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница».

Мишкурова Кристина Михайловна, ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница».

Федорова Наталья Анатольевна, врач гематологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница».

Тубольцева Наталья Владимировна, врач приемного отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница».

Почтовый адрес ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница»: 675027, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26.

УДК 616-053.3

В.В. Шамраева,<sup>1</sup> С.Н. Яцышина,<sup>2</sup>  
Н.И. Духовная,<sup>2</sup> В.В. Горевая,<sup>1</sup>  
Л.Т. Габриелян<sup>1</sup>

ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России<sup>1</sup>  
г. Благовещенск

ГАУЗ АО «Амурская областная  
детская клиническая больница»<sup>2</sup>  
г. Благовещенск

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ В 2018 ГОДУ

В I квартале 2018 года заболеваемость пневмонией в стране выросла на 16% относительно уровня прошлого года, указано в докладе Роспотребнадзора. Значительный прирост наблюдается среди детей - за I квартал 2018 года болезнь перенесли на 40% больше пациентов в возрасте до 17 лет, чем за тот же период годом ранее (91,4 тыс. и 63,6 тыс. соответственно). По данным Росстата, в 2017 году от пневмонии ушли из жизни 526 детей и подростков и больше 26 тыс. взрослых [1]. Число детей, пролеченных с диагнозом «пневмония» в 2018 году в ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» увеличилось почти вдвое в сравнении с прошлым годом (561 ребенок) и составило 68% от всех больных пульмонологического профиля.

Цель исследования. Изучить особенности течения пневмонии у детей Амурской области, находившихся на лечении в ГАУЗ АО АОДКБ в 2018 году.

### Материалы и методы исследования

Проанализировано 115 историй болезни детей, проживающих в г. Благовещенске и Амурской области, которые прошли лечение в ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» с диагнозом «пневмония» в 2018 году. Сравнивались данные по 111 историям болезни детей с пневмониями, находящимися на лечении в АОДКБ в 2017 году [2]. Изучены данные анамнеза, в том числе данные по вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции, осмотра, дополнительных методов исследования, назначаемая терапия, в том числе продолжительность и эффективность антибиотикотерапии, динамика состояния, осложнения. Статистическая обработка данных - в программе Statistica 10.

### Результаты и заключение

Пневмония – это заболевание, которым может заболеть ребенок любого возраста в любое время. Возраст больных детей на начало заболевания составил от 1 месяца до 17 лет.