

УДК 616.24-002: 616-15-006]-06-092

Борисова І.С.

ФАКТОРИ, ЩО ОБУМОВЛЮЮТЬ ТЯЖКІСТЬ ПНЕВМОНІЙ У ХВОРИХ З ПОРУШЕННЯМИ ІМУНІТЕТУ НА ФОНІ ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Метою дослідження було визначення факторів, які зумовлюють тяжкість пневмоній на основі вивчення комплексу клініко-лабораторних, анамнестичних і імунологічних показників хворих з важкими порушеннями імунітету на тлі онкогематологічних захворювань. Для вирішення завдання була створена комп'ютерна база даних результатів досліджень 541 випадків госпіталізацій хворих на пневмонії, які розвинулися на фоні онкогематологічних захворювань. Дослідження проводилося на базі гематологічного центру «КЗ міська багатопрофільна клінічна лікарня №4», м. Дніпро, 2010-2015 рр. Серед досліджуваних - 178 жінок та 363 чоловіків; віком від 38 до 72 років. Результатами дослідження доведено, що на ступінь тяжкості пневмонії і несприятливий прогноз захворювання найвагомніше впливали такі показники: збудник пневмонії; наявність ускладнень; вік хворого; кількість курсів хіміотерапії, нейтропенія, анемія. Внесок ступеня вираженості імунodefіциту склав близько 52% при визначенні загальної дисперсії, яка визначає фактори, які зумовлюють тяжкість пневмонії і виникнення несприятливого прогнозу у хворих на тлі онкогематологічних захворювань.

Ключові слова: пневмонія, тяжкість перебігу, порушення імунітету, онкогематологічні захворювання.

Робота є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи «Вивчення особливостей перебігу захворювань бронхолегеневої системи (хронічний бронхіт, бронхіальна астма, пневмонія) у віковому аспекті та розробка схем комплексної профілактики і лікування» № державної реєстрації 0199U002120, шифр ІН.09.99.

Вступ

Проблема щодо значної поширеності пневмоній виникла з кінця 80-х років і на сучасному етапі характеризується тенденцією до зростання захворюваності та летальності як у нас в країні, так і в усьому світі [1;2]. Питання успішного лікування пневмонії визначається своєчасною діагностикою захворювання з визначенням місця лікування, розумінням ступеню тяжкості та прогнозу несприятливого перебігу. Відповідно до сучасних класифікацій пневмонії розподіляють на негоспітальні (набуті поза лікувальним закладом), (НП) та госпітальні (нозокоміальні, набуті в лікувальному закладі) (ГП) [3;4]. Особливу групу складають хворі на пневмонії, що виникають на фоні виражених порушень імунітету [3;4]. Це хворі з синдромом набутого імунodefіциту (ВІЛ/СНІД), реципієнти донорських органів; пацієнти, що отримують цитостатичну терапію. До цієї групи відносять і хворих з пневмоніями, що розвинулися на фоні онкогематологічних захворювань, бо відповідно до основного захворювання такі хворі мають тяжкі порушення імунітету, які посилюються впливом цитостатичної хіміотерапії (ХТ). Сучасні схеми ХТ, що розроблені відповідно до особливостей патогенезу онкогематологічних захворювань, в значній мірі дозволяють контролювати пухлинну прогресію. Але внаслідок вторинного імунodefіциту інфекційні ускладнення (ІУ) у цих хворих дуже поширені. Так, на різних етапах лікування у хворих на гострій лейкозії ІУ реєструють від 40 до 88% випадках; у хворих на хронічні лейкозії – у 85% випадках; у хворих на множинну мієлому та при неходжкінських лімфомах – у 40% та 50% випадках, відповідно [5]. При цьому, у 30-80% хворих на онкогематологічні захворювання виявляються пневмонії, які визначають найбільшу летальність, порівняно з іншими ІУ [5]. Не дивлячись на

зниження смертності в Україні за останні 12 років, показник лікарняної летальності при пневмонії залишається практично без змін (2010 р. – 0,84; 2011 р.- 0,87) [1].

Сучасні вітчизняні клінічні настанови детально не розглядають особливості підходів діагностики, лікування та визначення факторів, що обумовлюють тяжкий перебіг та несприятливий прогноз при пневмоніях у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань. Питання щодо виникнення ІУ у хворих з порушеннями імунітету досліджують найчастіше онкологи та гематологи в контексті супровідної терапії. Але до ІУ належать досить різноманітні нозологічні форми інфекційного процесу – від гінгівітів, мукозитів та гострих респіраторних інфекцій з нетяжким перебігом до пневмонії та сепсису, які стають безпосередньою причиною смерті не менше ніж 1/3 всіх хворих з тяжкими порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань [6].

Таким чином, при всій актуальності даної проблеми в наукових публікаціях питанню визначення факторів, що обумовлюють тяжкий перебіг пневмоній та чинниками несприятливого прогнозу у хворих з порушеннями імунітету не приділяється достатньої уваги. Вивчаються виключно окремі фактори і наукові дослідження, які б вивчали дану проблему комплексно практично відсутні.

Мета роботи

Визначити фактори, що обумовлюють тяжкість перебігу пневмоній на основі вивчення комплексу клініко-лабораторних, анамнестичних та імунологічних показників хворих на пневмонії з тяжкими порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося на базі гематологічного центру «КЗ міська багатопрофільна клінічна лікарня №4», м. Дніпро, 2005-2015 рр. Для вирішення поставленої задачі нами була створена комп'ютерна база даних результатів досліджень 541 випадків госпіталізацій хворих на пневмонії, які розвинулися на фоні онкогематологічних захворювань. Серед досліджуваних було 178 жінок та 363 чоловіків; вік хворих - від 38 до 72 років. Діагнози онкогематологічних захворювань були верифіковані згідно загальноприйнятими клінічними та морфологічними критеріям [7]. Діагноз пневмонії визначали відповідно до Наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. [4]. Основними критеріями включення хворих у дисертаційне дослідження були: верифікований діагноз онкогематологічного захворювання, що підтверджував у хворого порушення імунітету; наявність пневмонії; інформована згода хворого. Критеріями виключення хворих із дослідження були: відмова прийняти участь у дослідженні; наявність специфічного запалення легень на фоні туберкульозу; наявність у хворих СНІДу або ВІЧ; декомпенсація стану хворого з приводу будь-якої супутньої патології; потреба у кисневій оксигенації; зловживання алкоголем та/або наркотичними препаратами. Дослідження проводили у відповідності з етичними принципами Гельсінської Декларації з дозволу комісії з біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Усі показники (112 кількісних та якісних (номінальних) показників), отримані в дослідженні, вносилися в електронну базу даних формалізованих історій хворого у вигляді таблиці "об'єкт-ознака", яка в подальшому піддавалася поетапній багатоплановій математико-статистичній обробці. Це дозволило досить повно описати найрізноманітніші аспекти стану об'єкту дослідження і характеризувати: перебіг пневмонії, перебіг основного онкогематологічного захворювання та стан імунної системи хворих. В створеній базі даних наведені результати клінічних, інструментальних та лабораторних методів дослідження (в тому числі мікробіологічні та імунологічні); основні групи антибактеріальних препаратів, що використовували; терміни їх застосування. Вивчали і аналізували також показники: вік хворих; форма, стадія, тривалість основного захворювання, кількість курсів ХТ; збудники пневмонії; наявність кашлю і харкотиння, дані фізикального обстеження (сухі та вологі хрипи, перкуторні дані), час появи скарг, температура тіла, рентгенологічні дані, перебіг пневмонії її ускладнення, ЧСС, PS; лабораторні дані: показники загальноного аналізу крові, з визначенням пулу лейкоцитів і нейтрофілів, дані імунограм хворих; супутні захворювання та інші. Характер перебігу пневмонії і ускладнень оцінювався в динаміці, незалежно від фази перебігу онкогематологічного захворювання. Створена комп'ютерна база даних слугу-

вала вирішенню статистичних задач: виявлення кореляційних зв'язків між тяжкістю пневмонії та показниками що характеризували особу хворого, анамнез, фізикальними даними, даними лабораторних досліджень та показниками імунограм, ознаками онкогематологічного захворювання.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів описової та аналітичної біостатистики, реалізованих у пакетах програмних продуктів STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA); Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) Для описання кількісних ознак використовувалася медіана (Me) як міра центральної тенденції; інтерквартильний розмах ((25 %; 75 %) – 25 та 75 процентилі відповідно Q1 та Q3 – перший та третій квартилі) для описання варіації ознак. При статистичному аналізі результатів дослідження проводився непараметричний дисперсійний аналіз Краскела-Уоліса та кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (ρ). Множинні порівняння проводилися з поправками Бонферроні та Холма. Статистично достовірним вважалося значення рівня значущості $p < 0,05$ (5 %) [8]. Для визначення факторів впливу на несприятливий результат проводився факторний аналіз за методом головних компонент з використанням варімакс обертання [9].

Результати досліджень та їх обговорення

Характеристика хворих груп дослідження за онкогематологічними захворюваннями була наступною: хворих на хронічний лімфолейкоз – 105 (19,41 %); хронічний мієлолейкоз – 45 (8,32 %); мієломну хворобу (МХ) – 63 (11,65 %); гострі лейкози (ГЛ) – 125 (23,11 %) (із них гострий лімфолейкоз – 52 (9,61 %), гострий мієлолейкоз – 61 (11,28 %), сублейкемічний мієлоз – 10 (1,85 %), гострий монобластний лейкоз – 2 (0,37 %)); апластичну анемію (АА) – 43 (7,95 %); хворобу Вальденстрема (ХВ) – 27 (4,99 %); лімфоми – 46 (8,50 %); мієлодиспластичний синдром – 13 (2,40 %); еритремією – 31 (5,73 %); меланому шкіри – 7 (1,29 %); ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру – 24 (4,44 %); лімфопроліферативні захворювання – 4 (0,74 %) та інші – 8 / 1,48 % (тромбастенія, геморагічний васкуліт, лімфосаркома, плазмоцитома екстрамедулярна). Із загальної кількості досліджуваних хворих було: госпіталізованих для верифікації діагнозу та визначення подальшої тактики лікування – 158 (29,20 %) хворих; госпіталізованих у стаціонар з приводу пневмонії – 98 хворих (18,11 %); хворих, госпіталізованих для проведення програмної ХТ – 285 (52,69 %) хворих.

Для вирішення поставленої задачі хворі розподілені на три групи: 1 групу склали 162 (29,94 %) хворих, у яких діагностовано пневмонії без тяжких легеневих ускладнень (не було двохстороннього ураження легень, двохстороннього плевриту, дихальної недостатності (ДН) та інших

ускладнень, що б потребувало госпіталізації у відділення реанімації і інтенсивної терапії і (ВРІТ) з позитивним завершенням пневмонії; 2 групу – 112 (20,70 %) хворих з пневмоніями тяжкого перебігу та з позитивним завершенням пневмонії; 3 групу – 267 (49,35%) хворих з пневмоніями різного ступеню тяжкості та з летальним наслідком пневмонії.

Попарне порівняння груп за віком показало, що хворі 1-ї (63 (54,0; 71,0)) та 2-ї (60 (51,0; 71,0)) груп суттєво відрізнялися ($p < 0,001$) від віку хворих 3 групи, де виявлялися молодші за віком хворі (53 (42,0; 66,0)). Співвідношення чоловіків і жінок в групах становило 3:1.

В структурі онкогематологічних захворювань, на фоні яких частіше була визначена пневмонія серед хворих 1 та 2 груп перше і друге рангові місця займали хронічні форми онкогематологічних захворювань (ХЛЛ, МХ), третє рангове місце – ГЛ. Суттєво відрізняється від інших за структу-

рою онкогематологічних захворювань 3 група хворих: перше рангове місце займали ГЛ – 86 хворих (32,2%); 2 рангове місце - апластична анемія – 51 (19,1 %) хворих; третє – хронічні форми онкогематологічних захворювань – ХВ – 39 хворих (14,61 %).

Результати кореляційного аналізу кількісних та номінальних показників анамнезу, фізикальних даних, даних лабораторних досліджень та показників імунограм хворих груп дослідження довів наявність статистично значущих зв'язків між ступенем тяжкості пневмонії та 61-м кількісним і якісним чинником. Детальний аналіз отриманих результатів кореляційних зв'язків у хворих груп дослідження дозволив визначити показники з статистично суттєвими, середніми та високими коефіцієнтами кореляції між тяжкістю захворювання та кількісними і якісними показниками результатів дослідження (рис. 1).

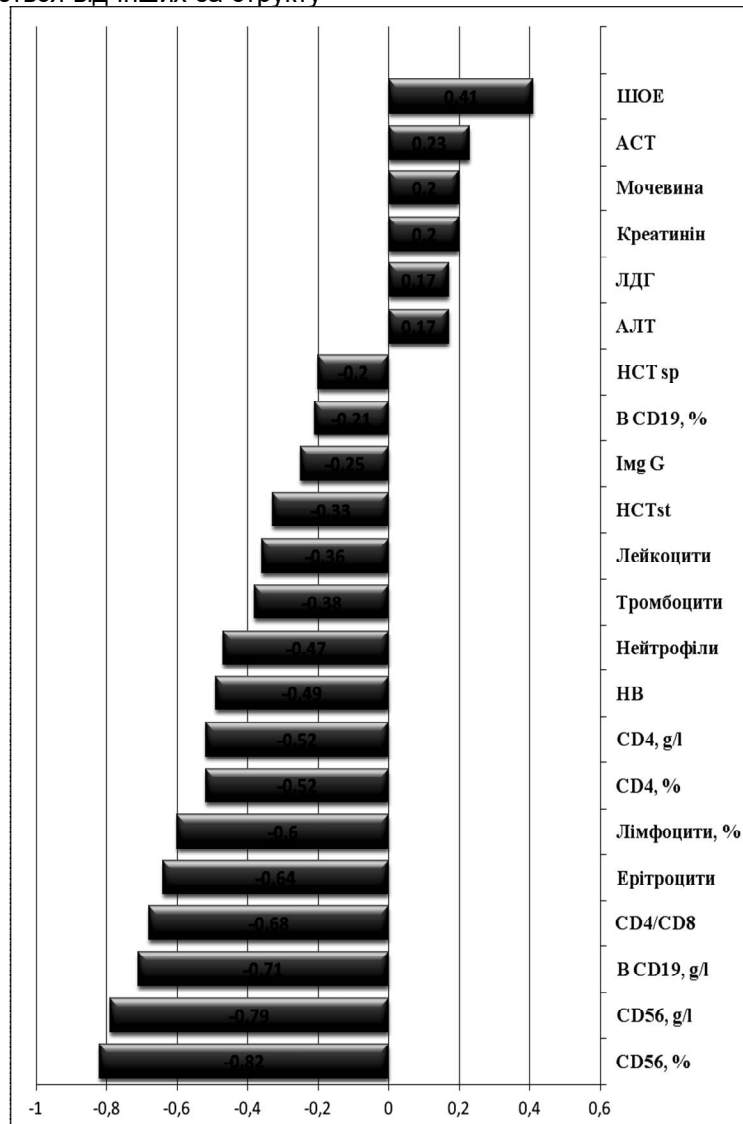


Рис. 1. Кореляційні зв'язки лабораторних показників хворих груп дослідження та тяжкістю захворювання (за ранговою кореляцією Спірмена – r).

Примітка: для наведених коефіцієнтів кореляції – $p < 0,001$.

Результатами кореляційного аналізу доведено, що серед кількісних показників хворих груп дослідження з тяжкістю захворювання корелювали: лейкоцити ($\rho=-0,63$; $p<0,001$); еритроцити ($\rho=-0,61$; $p<0,001$); НВ ($\rho=-0,48$; $p<0,001$); тромбоцити ($\rho=-0,40$; $p<0,001$); нейтрофіли ($\rho=-0,34$; $p<0,001$); ступінь нейтропенії ($\rho=0,37$; $p<0,001$); ШОЕ ($\rho=0,38$; $p<0,001$); ЧД ($\rho=0,32$; $p<0,001$); PS ($\rho=0,50$; $p<0,001$), CD56, % ($\rho=-0,86$; $p<0,001$); CD56, Г/л ($\rho=-0,86$; $p<0,001$); CD4/CD8 ($\rho=-0,62$; $p<0,001$); лімфоцити, % ($\rho=-0,58$; $p<0,001$); CD4, % ($\rho=-0,56$; $p<0,001$); CD4, Г/л ($\rho=-0,49$; $p<0,001$); В CD19, Г/л ($\rho=-0,46$; $p<0,001$); Т CD19, % ($\rho=0,53$; $p<0,001$); НСТ-тест стимульований ($\rho=-0,45$; $p<0,001$); НСТ-тест спонтанний ($\rho=-0,30$; $p<0,001$); ФА ($\rho=-0,41$; $p<0,001$); Ig G ($\rho=-0,34$; $p<0,001$).

Серед наявних номінальних показників з тяжкістю захворювання із статистично суттєвими, середніми та високими коефіцієнтами кореляції

корелювали: кашель ($\rho=0,30$; $p<0,001$); курсів ХТ 8 і більше ($\rho=0,33$; $p<0,001$); кровохаркання ($\rho=0,36$; $p<0,001$); глікемія ($\rho=0,43$; $p<0,001$); нейтропенія 3 ст. ($\rho=0,46$; $p<0,001$); Гр- збудники ($\rho=0,48$; $p<0,001$); вологі хрипи ($\rho=0,48$; $p<0,001$).

Враховуючи те, що кількісні показники об'єктивного обстеження і лабораторних досліджень хворих груп дослідження корелювали між собою, для редукції даних було проведено факторний аналіз кількісних ознак, що впливали на виникнення несприятливого прогнозу перебігу пневмонії. Застосовувався метод виділення головних компонентів та процедура обертання варімакс [7;8].

Факторна структура показників об'єктивного обстеження та клініко-лабораторних досліджень, в тому числі показників імунограм хворих з пневмоніями на фоні онкогематологічних захворювань наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Факторна структура показників клінічних та лабораторних досліджень хворих з пневмоніями на фоні онкогематологічних захворювань, що визначали тяжкість перебігу пневмонії

| Компоненти/складові факторів | Факторні навантаження | | | | |
|------------------------------|-----------------------|----------|----------|----------|----------|
| | Фактор 1 | Фактор 2 | Фактор 3 | Фактор 4 | Фактор 5 |
| ЧД | 0,242 | 0,028 | 0,078 | 0,170 | 0,8* |
| PS | 0,488 | 0,071 | 0,093 | 0,028 | 0,552* |
| Лейкоцити | 0,087 | 0,079 | 0,151 | 0,036 | 0,842* |
| Лімфоцити, % | 0,597* | 0,367 | 0,174 | 0,167 | 0,073 |
| В CD19, % | 0,485 | 0,179 | 0,090 | 0,392 | 0,171 |
| В CD19, Г/л | 0,772* | 0,320 | 0,189 | 0,154 | 0,242 |
| Т CD19, % | 0,216 | 0,334 | 0,078 | 0,534* | 0,319 |
| CD4, % | 0,708* | 0,062 | 0,255 | 0,418 | 0,270 |
| CD4, Г/л | 0,753* | 0,245 | 0,123 | 0,342 | 0,006 |
| CD4/CD8 | 0,641* | 0,252 | 0,151 | 0,177 | 0,187 |
| CD56, % | 0,685* | 0,088 | 0,076 | 0,179 | 0,129 |
| CD56, Г/л | 0,587* | 0,098 | 0,388 | 0,033 | 0,126 |
| Ig G, г/л | 0,394 | 0,138 | 0,209 | 0,53* | 0,240 |
| ФА | 0,281 | 0,230 | 0,057 | 0,440 | 0,244 |
| НСТ-тест спонтанний | 0,202 | 0,653* | 0,439 | 0,036 | 0,030 |
| НСТ-тест стимульований | 0,345 | 0,619* | 0,230 | 0,319 | 0,004 |
| НВ | 0,333 | 0,089 | 0,566* | 0,219 | 0,108 |
| Еритроцити | 0,112 | 0,013 | 0,839* | 0,098 | 0,182 |
| ШОЕ | 0,452 | 0,014 | 0,077 | 0,140 | 0,554* |
| Тромбоцити | 0,171 | 0,186 | 0,074 | 0,106 | 0,755* |
| Нейтрофіли | 0,157 | 0,814* | 0,239 | 0,007 | 0,053 |
| Ступінь нейтропенії | 0,174 | 0,753* | 0,009 | 0,071 | 0,068 |
| Власні значення факторів | 8,21 | 1,46 | 1,36 | 1,21 | 1,05 |
| Факторна вага, % | 39,1 | 6,96 | 6,5 | 5,75 | 4,99 |

Примітка: * – факторні навантаження $>0,50$

В результаті виявлено п'ять груп факторів, які визначали загальну дисперсію впливу на виникнення несприятливого перебігу пневмонії у досліджуваних хворих на 63,3 %.

Узагальнюючи отримані дані факторного аналізу, можна зробити висновок, що несприятливий перебіг пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань обумовлює низка показників, які можливо умовно визначити як: клітинний імунітет (39,1 % у загальній дисперсії); нейтропенія та стан фагоцитозу (6,96 %); анемія (6,5 %); гуморальний імунітет (5,75 %) та клінічна симптоматика пневмонії (4,99 %). Загальна факторна вага визначених чинників - 63,3 %; решту складають інші, не

враховані у даному дослідженні фактори. Важливо, що найбільший вплив на виникнення несприятливого перебігу пневмонії у досліджуваних хворих мали показники імунограм. Загалом їх внесок у можливість виникнення несприятливого перебігу пневмонії становить близько 52 % із визначеної загальної факторної ваги чинників, що обумовлюють перебіг пневмонії у хворих на фоні онкогематологічних захворювань.

В нашому дослідженні проаналізовані дані щодо особливостей перебігу пневмоній 541 хворого з онкогематологічними захворюваннями. Визначено, що у 68,94 % хворих групи дослідження перебіг пневмонії був тяжким і характеризувався значними легеневиими ускладненнями

(двохсторонньою інфільтрацією, плевритом, дихальною недостатністю); у 32,92 % хворих пневмонія мала фатальний наслідок. Саме тяжкий перебіг пневмонії обумовлював високий відсоток фатальних наслідків хворих груп дослідження. За даними дослідників США, госпітальні пневмонії у хворих на фоні онкогематологічних захворювань розвиваються в 37,1% випадків госпіталізацій, і більш ніж в 60% випадків призводить до летального результату [10;11]. Автори, що вивчали перебіг пневмоній у хворих з тяжкими порушеннями імунітету, підкреслюють, що він має певні особливості в залежності від форми онкогематологічного захворювання [12] та етіологічного збудника пневмонії [13;14]. В проведеному дослідженні визначено, що частота виникнення пневмоній залежала від форми онкогематологічного захворювання. Частіше пневмонії виникали на фоні ГЛ ($p < 0,001$); при цьому, найвищий показник частоти виникнення пневмоній на фоні ГЛ був у групі хворих з фатальним наслідком і становив 70,7 % проти 25,1 % та 26,3 % в 1 та 2 групах хворих з нетяжким та тяжким перебігом пневмонії. Показник кількості курсів ХТ, що передували виникненню пневмонії (від 8) також вірогідно впливав на тяжкість пневмонії ($p = 0,33$, $p < 0,001$). Виявлено вірогідний зворотній зв'язок ($p < 0,001$) показників кількості еритроцитів та рівня НВ із ступенем тяжкості пневмонії (відповідні коефіцієнти кореляції Спірмена $r = 0,48$ та $r = -0,61$). Таким чином, анемія у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкологічних захворювань є чинником, що обумовлює тяжкість перебігу пневмонії і є фактором несприятливого прогнозу.

Смертність від ІУ займає друге місце у пацієнтів з оцінки ризику розвитку ІУ у онкогематологічних хворих [15]. Нейтропенію вважають однією з головних причин виникнення ІУ [16;17]. В нашому дослідженні продемонстровано, що наявність нейтропенії та її глибина була чинником, що обумовлювала тяжкість перебігу пневмонії. У хворих з нетяжким перебігом вірогідно частіше ($p < 0,001$) визначали нейтропенію 1 ст.; у хворих з тяжким перебігом - нейтропенію 3 та 4 ст. Кореляційний аналіз визнав наявність нейтропенії 3 ст. фактором, що обумовлює тяжкість пневмонії і є фактором несприятливого прогнозу ($p = 0,46$, $p < 0,001$).

Увагу дослідників привертає сьогодні вивчення особливостей імунної відповіді при запальних захворюваннях бронхолегеневої системи. Продемонстрована роль С реактивного протеїну як одного з факторів, що входить до інтегрального показника прогнозу госпіталізації (тяжкості) пневмонії [18]. Відомі наукові роботи, що присвячені вивченню імунологічних показників як предикторів тяжкості ІУ у дітей на лімфобластні лейкози та не-В-неходжкінські лімфоми на фоні ПХТ з вираженою нейтропенією [19]. Як найбільш значимі визначені показники імунної відповіді: CD25, CD95, HLA-DR - лімфоцити, та рівень IgG.

Але, імунологічні показники не оцінювалися у хворих на пневмонії і дослідження проводилося без урахування етіологічних збудників захворювання. В проведеному дослідженні отримані дані, які математичними методами доводять, що стан імунної відповіді хворих на онкогематологічні захворювання обумовлює тяжкість перебігу пневмонії. Кореляційний аналіз кількісних ознак, що впливали на виникнення несприятливого прогнозу у хворих на пневмонії на фоні онкогематологічних захворювань, довів наявність вірогідних зв'язків між тяжкістю перебігу пневмонії та показниками клітинного (лімфоцити, % ($p = -0,58$; $p < 0,001$); CD4, % ($p = -0,56$; $p < 0,001$); CD4, Г/л ($p = -0,49$; $p < 0,001$); CD4/CD8 ($p = -0,62$; $p < 0,001$); CD56, % ($p = -0,86$; $p < 0,001$); CD56, Г/л ($p = -0,86$; $p < 0,001$); В CD19, Г/л ($p = -0,46$; $p < 0,001$); Т CD19, % ($p = 0,53$; $p < 0,001$)) та гуморального імунітету - Ig G ($p = -0,34$; $p < 0,001$), а також стану фагоцитозу: НСТ-тест ст. ($p = -0,45$; $p < 0,001$); НСТ-тест сп. ($p = -0,30$; $p < 0,001$); ФА ($p = -0,41$; $p < 0,001$). Отже, отримані результати доводять вагомий вплив стану імунної реактивності хворих на тяжкість пневмонії на фоні онкогематологічних захворювань та є факторами прогнозу несприятливого перебігу.

Щодо провідних збудників пневмоній у хворих на фоні онкогематологічних захворювань думки науковців різняться. За даними EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), на початку 70-х років минулого століття частка Гр- інфекції доходила до 70%, наприкінці століття вона зменшилась до 30%. Вважається, що застосування сучасних антибіотиків, активних у відношенні Гр- мікроорганізмів, широке застосування центральних венозних катетерів, використання протипухлинних препаратів, призвели до зростання Гр+ флори [21]. Сьогодні відомі роботи, що демонструють високу частоту визначення Гр+ флори: Staphylococcus aureus, гемолітичних стрептококків, ентерококків и корінобактерій, частка яких становить більше 50 % усіх документованих епізодів інфекції у хворих на фоні онкогематологічних захворювань [21]. Із загального числа культур у хворих на онкогематологічні захворювання, визначених в дослідженні 2006-2009 рр. в гематологічній клініці, Гр+ мікроорганізми становили 81,9 % (від 75 % до 86,6 % в різні роки), Гр- в 18,1% (від 13,3 % до 25 %) випадків [22]. Інші дослідження доводять провідну роль Гр- флори [20;23]. В 2006-2009 рр. в Іспанії за результатами Центру раку виявлено, що 50 % бактеріемій були обумовлені Гр- збудниками, 14 % з яких мали мультирезистентність [24]. Про зростаючу резистентність провідних бактеріальних збудників ІУ у хворих на фоні онкогематологічних хворих свідчать і дані великомаштабного метааналізу, що включив дослідження 9 держав протягом 2009-2015 років [25]. Такі суперечливі дані обумовлюють необхідність проведення досліджень щодо провідної ролі збудників пневмонії у

хворих з порушеннями імунітету для визначення ситуації на сучасному етапі. Результатами проведеного дослідження визначено, що тяжкість перебігу пневмонії у хворих на фоні онкогематологічних захворювань була асоційована з Гр-флорою. Кореляційний аналіз щодо частоти визначення Гр-збудників довів суттєві розбіжності ($p < 0,001$) в групах дослідження, що підтверджує висновок про вплив наявності Гр-збудників на тяжкість перебігу пневмонії. У хворих з фатальним наслідком пневмонії Гр-збудники визначені в 55,43%.

Висновки

1. Результатами проведеного дослідження доведено, що пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань мають певні особливості, які обумовлюють тяжкий перебіг пневмонії. Із загального масиву проаналізованих випадків практично в 70% перебіг пневмонії характеризувався значними легеневиими ускладненнями: двохсторонньою інфільтрацією, плевритом, дихальною недостатністю; практично у половині досліджуваних (49,35%) хворих пневмонія мала летальний наслідок.

2. Аналіз результатів дослідження довів, що частота виникнення пневмоній у хворих з тяжкими порушеннями імунітету залежала від форми онкогематологічного захворювання ($p = 0,29$, $p < 0,001$). Серед усіх досліджуваних частка виникнення пневмонії на фоні гострих лейкозів складала 22,69% і мала вірогідну тенденцію до збільшення в залежності від тяжкості пневмонії. Найвищий показник частоти виникнення пневмонії на фоні гострих лейкозів був в групі хворих з летальним наслідком і становив 32,2%.

3. На основі вивчення комплексу клініко-лабораторних, анамнестичних та імунологічних показників хворих на пневмонії з тяжкими порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань визначені фактори, що обумовлюють тяжкість пневмонії, які умовно можливо розділити на групи: показники, що характеризують онкогематологічне захворювання; показники, що характеризують запальний процес в легенях та показники імунної реактивності, що характеризують ступінь імунної недостатності.

4. Методами біостатистичного аналізу доведено, що ступінь тяжкості пневмонії обумовлюють фактори, що характеризують особу хворого та онкогематологічне захворювання: вік хворого ($p = -0,25$, $p < 0,001$); форма онкогематологічного захворювання ($p = 0,29$, $p < 0,001$); кількість курсів ХТ (від 8) ($p = 0,33$, $p < 0,001$); анемія ($p = 0,61$, $p < 0,001$); наявність нейтропенії ($p = 0,46$, $p < 0,001$).

5. Результатами проведеного дослідження з використанням кореляційного аналізу доведено, що на ступінь тяжкості пневмонії та несприятливий прогноз захворювання найбільш вагомо впливали наступні показники, що характеризу-

вали запальний процес в легенях: Гр-збудник пневмонії ($p = 0,48$, $p < 0,001$); наявність ускладнень: кровохаркання ($p = 0,36$, $p < 0,001$), плевриту ($p = 0,58$, $p < 0,001$), дихальної недостатності ($p = 0,32$, $p < 0,001$); наявність кашлю ($p = 0,30$, $p < 0,001$); вологих хрипів ($p = 0,48$, $p < 0,001$); ШОЕ ($p = 0,38$; $p < 0,001$).

6. Факторний аналіз кількісних ознак, що впливали на тяжкість перебігу та виникнення несприятливого прогнозу у хворих на пневмонії на фоні онкогематологічних захворювань, довів наявність вірогідних зв'язків між тяжкістю перебігу пневмонії та показниками клітинного та гуморального імунітету. Внесок ступеню недостатньої імунної відповіді за показниками клітинного та гуморального імунітету і стану фагоцитозу, становив більше, ніж 50% при визначенні загальної дисперсії, яка визначає чинники, що обумовлюють тяжкість пневмонії та виникнення несприятливого прогнозу пневмонії у хворих на фоні онкогематологічних захворювань.

Перспективи подальших досліджень

В дослідженні визначені фактори, які обумовлюють тяжкість пневмоній у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань. Перспективним є використання визначених критеріїв для розробки математичної моделі прогнозу тяжкого перебігу та/або летального результату пневмоній з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології.

Література

1. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим пульмонологічного профілю в Україні за 2008-2014 рр. // Національна академія наук України. Центр медичної статистики України МОЗ України. Державна установа «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України». – Київ. – 2014. – 365с.
2. Torres A. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). / A.Torres, M.S. Niederman, J. Chastre // Eur. Respir. J. – 2017. – N 50 (3). – P. 399-403.
3. Фещенко Ю. І. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (Проект клінічних настанов) / Ю. І. Фещенко, О. А. Голубовська, К. А. Гончаров, О. Я. Дзюблин // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – №4. – С. 5–17.
4. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичні рекомендації) // Наказ МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» від 19.03.2007 р. № 128, – К.: Велес, 2007. – С. 105–146.
5. Войцеховський В.В. Инфекционные осложнения гемобластозов при проведении программной химиотерапии. / В.В. Войцеховский, Т.В. Есенина, Е.А. Филатова, Н.В. Макарова // Амурский медицинский журнал. – 2016. – 2(14). – С. 19-24.
6. Торопова И. Ю. Клинический мониторинг инфекционных осложнений у больных гемобластозами на фоне программной химиотерапии / И. Ю. Торопова, Е. Н. Паровичникова, Г. А. Клясова [и др.]. // Гематология и трансфузиология. – 2011. – №6. – С. 10–20.
7. Стандарти діагностики та лікування онкологічних хворих /Наказ МОЗ України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Онкологія» від 30.07.2010 р. № 647 із доповненнями згідно: Наказу МОЗ України від 30.01.2013 №72; Наказу МОЗ України від 26.06.2014 № 433; Наказу МОЗ України від 02.11.2015 № 709; Наказу МОЗ

- України від 02.11.2015 № 711; Наказу МОЗ України від 02.11.2015 № 710.
8. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. - СПб., 2002. - 266 с.
 9. Ланг Т.А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. - Москва: Практическая медицина. - 2016. - 480 с.
 10. Lipchik R.J. Nosocomial pneumonia / R.J. Lipchik, R.S. Kuzo // Radiologic Clinics of North America. - 1996. - Vol. 34, №1. - P. 47 - 58.
 11. Freifeld A.G. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. / A.G. Freifeld, E.J. Bow, K.A. Sepkowitz [et al.] // Clin Infect Dis. - 2011. - 52(4). - P. 56-59.
 12. Пересада Л. А. Клиническое течение и диагностика нозокомиальной пневмонии у детей с острой лимфобластной лейкемией / Л.А. Пересада // Український журнал гематології та трансфузіології. - 2006. - № 4. - С. 36 - 41.
 13. Kumashi P. Streptococcus pneumoniae bacteremia in patients with cancer: disease characteristics and outcomes in the era of escalating drug resistance (1998-2002) / P. Kumashi // Medicine (Baltimore). - 2005. - Vol. 84, № 5. - P. 303-312.
 14. Taj M. Clinical and Microbiological Profile of Pathogens in Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies: A Single Center Prospective Analysis / M. Taj, T. Farzana, T. Shah [et al.] // Journal of Oncology. - 2015. - V. 2015. - 5p.
 15. Cooper Joseph David Infections of Immunosuppressed and Immunocompromised Patient. / Joseph David Cooper, Shrawan Kethireddy, Anand Kumar // ICU Management & Practice. - 2015. - V.15, Issue 3 - P. 461-490.
 16. Jay A. Fishman Pulmonary infections in immunocompromised patients [Електронний ресурс] / Jay A. Fishman // UpToDate. - 2017. - Режим доступу до ресурсу: <https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-infections-in-immunocompromised-patients>
 17. Гельфонд В.М. Инфекционные осложнения у онкологических больных / В.М. Гельфонд // Практическая онкология. - 2009. - Т. 10, № 3 - С. 141 - 146.
 18. Перцева Т. А. Шкалы для оценки тяжести состояния больных внегоспитальной пневмонией / Т.А. Перцева, В. В. Дмитриченко // Укр. пульмонолог. журнал. - 2013. - № 1. - С. 24-30.
 19. Пешикова М.В. Содержание некоторых субпопуляций лимфоцитов у детей с острыми лейкозами в зависимости от наличия и выраженности нейтропении / М.В. Пешикова, Н.Н. Долгушин, О.Л. Колесников, Н.И. Русанова // Мед. иммунология. - 2005. - Т.7 (№5-6). - С.551 - 556.
 20. Cornejo-Juárez Patricia Hospital-acquired infections at an oncological intensive care cancer unit: differences between solid and hematological cancer patients / Patricia Cornejo-Juárez, Diana Vilar-Compte, Alejandro García-Horton [та ін.]. // BMC Infectious Diseases. - 2016. - №16. - С. 274-277.
 21. Averbuch Diana European Guidelines For Empirical Antibacterial Therapy For Febrile Neutropenic Patients In The Era Of Growing Resistance: Summary Of The 2011 4th European Conference On Infections In Leukemia / Diana Averbuch, Christina Orasch, Catherine Cordonnier та ін.]. // Haematologica. - 2013. - №98. - С. 1826-1835.
 22. Чуданова Т. В. Особенности применения цефепима в комбинации с амикацином в режиме эмпирической антибактериальной терапии у больных различными формами гемобластозов / Т. В. Чуданова, К. М. Абдулкадыров, В. Н. Чеботкевич // Антибиотики и химиотерапия. - 2003. - № 7. - С.29-32.
 23. Перцева Т. О. Мікробіологічна характеристика пневмоній у хворих з порушеннями імунітету / Т.О. Перцева, І. С. Борисова // Вісник проблем біології і медицини. - 2014. - Випуск 4, Том 1. - С.172-177.
 24. Багирова Н.С. Таксономическая структура и резистентность к антибиотикам возбудителей инфекций кровотока у онкогематологических больных / Н.С. Багирова // Клиническая онкогематология. - 2015. - №8(2). - С. 191-200.
 25. Blennow Ola. The challenge of antibiotic resistance in haematology patients / Ola Blennow, Per Ljungman. // British Journal of Hematology. - 2016. - №172. - С. 497-511.

Реферат

ФАКТОРЫ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ ТЯЖЕСТЬ ПНЕВМОНИЙ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ ИММУНИТЕТА НА ФОНЕ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Борисова И.С.

Ключевые слова: пневмония, нарушение иммунитета, тяжесть течения, факторы неблагоприятного прогноза.

Целью исследования было определение факторов, которые обуславливают тяжесть пневмоний на основе изучения комплекса клинико-лабораторных, анамнестических и иммунологических показателей больных с тяжелыми нарушениями иммунитета на фоне онкогематологических заболеваний. Для решения поставленной задачи была создана компьютерная база данных результатов исследований 541 случая госпитализаций больных пневмонией, которые развились на фоне онкогематологических заболеваний. Исследование проводилось на базе гематологического центра «КЗ городская многопрофильная клиническая больница №4», г. Днепр, 2010-2015 гг. Среди исследуемых - 178 женщин и 363 мужчин; возраст - от 38 до 72 лет. Результатами исследования доказано, что на степень тяжести пневмонии и неблагоприятный прогноз заболевания наиболее весомо повлияли следующие показатели: возбудитель пневмонии; наличие осложнений; возраст больного; количество курсов химиотерапии, нейтропения, анемия. Вклад степени выраженности иммунодефицита составил около 52% при определении общей дисперсии, которая определяет факторы, которые обуславливают тяжесть пневмонии и возникновения неблагоприятного прогноза у больных на фоне онкогематологических заболеваний.

Summary

FACTORS DETERMINING SEVERITY OF PNEUMONIA IN IMMUNOCOMPROMAISED PATIENTS WITH BLOOD CANCEROUS DISEASES

Borisova I.S.

Key words: pneumonia, immunity disorders, severity of pneumonia, factors of poor prognosis.

The aim of this research was to identify factors determining the severity of pneumonia based on the study of a complex of clinical, laboratory, anamnestic and immunological parameters of patients with severe immunity disorders and concomitant blood cancerous diseases. In order to achieve this goal, we formed a computer database including the findings of 451 cases of patients with blood cancerous diseases admitted to the hospital with pneumonia. The study was carried out at the haematological centre "Municipal general clinical hospital №4 (public utility company)", a city of Dnipro, for 2010 - 2015. The study comprised 178 women and 363 men aged from 38 to 72. The results obtained have proven the course of pneumonia, its severity and prognosis is considerably affected by the nature of causative agent, presence of complications; age of the patient; number of chemotherapy courses, neutropenia, anemia. Immunodeficiency has been found out to contribute about 52% into the severity of the pneumonia course by identifying total dispersion that determines the possibility of unfavourable prognosis for patients with concomitant blood cancerous diseases.