

УДК 616.24-002-02:612.017.2

*Т.О. Перцева,
І.С. Борисова*

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПНЕВМОНІЙ У ХВОРИХ З ПОРУШЕННЯМИ ІМУНІТЕТУ ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ (РОЗГЛЯД КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ)

*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»
кафедра медико-соціальної медицини та реабілітації
(зав. – д. мед. н. проф., Л.Ю. Науменко)*

Ключові слова: пневмонія, гемобластоз, клінічний перебіг
Key words: pneumonia, hemoblastosis, clinical course

Резюме. На прикладі клінічного випадку пневмонії у хворого з тяжкими порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології продемонстровані особливості клінічного течення пневмонії та пов'язані з цим найбільш значимі та часто зустрічаючі помилки в тактиці лікування. Продемонстровано важливість правильного класифікаційного підходу до визначення нозологічної належності пневмонії у хворих з тяжкими порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології.

Summary. By the example of clinical case-history of pneumonia in a patient, severe disorders of immunity on the background of onco-hematologic pathology, peculiarities of clinical course of pneumonia and the most significant and mostly occurring errors in treatment tactics are demonstrated. Importance of a correct classification approach to defining of nosologic belonging of pneumonia was demonstrated in patients with severe disorders of immunity on the background of onco-hematologic pathology.

Пневмонія на цей час залишається важливою медико-соціальною проблемою медицини та всього суспільства у зв'язку з високою захворюваністю, смертністю та соціально-економічними втратами. Епідеміологія пневмоній характеризується постійним зростанням захворюваності як в Україні, так і в усьому світі [4,5,23,24,41,42]. Захворюваність на пневмонію посідає сьогодні 4-5 місце в структурі причин смертності після серцево-судинних, онкологічних, церебро-васкулярних захворювань та патологій органів дихання, а серед інфекційних захворювань - 1 місце [3,23,24,40,42]. Розповсюдженість пневмонії в Україні становить 400 випадків на 100 тис. населення, у Російській Федерації – 348 на 100 тис. населення, у США реєструється щорічно приблизно 4 млн. захворювань [5,23]. Введення у лікарську практику стандартизованих протоколів щодо діагностики та лікування пневмонії з позицій доказової медицини дозволило досягти певних успіхів [3,22,23,40,41]. Так, при показниках захворюваності на пневмонію в економічно розвинених країнах від 3,6 до 16 на 1000 осіб смертність становить всього 1-5% [41].

Актуальною та дискусійною залишається проблема пневмонії в осіб з тяжкими порушеннями імунітету. Відомо, що тяжкі порушення імунітету мають хворі з онкологічною патологією, що

зумовлено як впливом злоякісного процесу, так і методами лікування основного захворювання [2,6,16,39,44,48,53,55]. Серед такого контингенту найбільш вразливими для інфекційних ускладнень (ІУ), і в першу чергу це стосується саме пневмоній, є хворі з онкогематологічною патологією [1,7,12,52,54,55]. На цей час проблемами респіраторної медицини займаються лікарі багатьох спеціальностей. Так, на сучасному етапі розвитку медичної науки питання діагностики та лікування пневмонії у хворих з порушеннями імунітету найчастіше досліджують онкологи та гематологи в контексті супровідної терапії онкогематологічних хворих з ІУ. У той же час відомо, що до ІУ належать досить різноманітні нозологічні форми інфекційного процесу – від гінгівітів та ГРВІ з нетяжким перебігом до пневмонії та сепсису, які стають безпосередньою причиною смерті не менше ніж 1/3 всіх онкологічних хворих [1,4,52].

На жаль, всі рекомендації та клінічні дослідження, що є доступними і використовуються у вітчизняних клініках щодо супровідної терапії, в тому числі і терапії ІУ у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології, засновані на міжнародному досвіді та проведені в зарубіжних країнах.

Саме тому увагу дослідників сьогодні привертає питання діагностики та лікування пнев-

монії у хворих із тяжкими порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології, що пов'язано із тяжкістю перебігу пневмоній, особливостями клінічної картини, високою частотою летальних кінців та значним підвищенням вартості лікування.

Мета дослідження: продемонструвати на прикладі клінічного випадку пневмонії у хворого з тяжким порушенням імунітету на фоні онкогематологічної патології особливості клінічного перебігу цього захворювання та пов'язані з цим найчастіші помилки в тактиці лікування.

Презентація клінічного випадку. Історія хвороби

Пацієнт К., чоловік, 1968 року народження (40 повних років), слюсар, що проживає у сільському районі, 25 серпня 2009 року звернувся до лікаря – дільничного терапевта зі скаргами на підвищену температуру тіла до 38,0°C, кашель із виділенням мокротиння світло-жовтого кольору, задишку при фізичному навантаженні (не може виконувати професійні обов'язки), слабкість. Із анамнезу: захворів тиждень назад, коли після переохолодження (потрапив під дощ) з'явилася значна слабкість та сухий кашель. Температура тіла була в нормі протягом перших трьох днів, потім стала підвищуватися ввечері до 37,3-37,5°C. Самостійно приймав аспірин. Із анамнезу життя - знаходиться на «Д» обліку у гематолога з приводу хронічного лімфолейкозу (діагноз встановлено у 2009 р., проведено 3 курси ПХТ). Остання госпіталізація з приводу гематологічного захворювання у травні 2009 р. При перкусії легень: ясний легеневиий звук з обох боків. При аускультатії легень: праворуч – дихання везикулярне, ліворуч у нижніх відділах - незначно ослаблене, хрипів немає. У день звернення лікарем пацієнту К. було призначено і проведено рентгенологічне дослідження, виявлено: ліворуч над діафрагмою частка затемнення легеневої тканини з нечіткими контурами. Виставлено діагноз: Негоспітальна пневмонія із локалізацією в нижній частці лівої легені, I клінічна група. Призначено лікування: режим амбулаторний; амоксицилін по 1,2 гр на добу (per os) на 7 днів. Через 3 доби стан пацієнта К. погіршився: температура тіла стала підвищуватися ввечері до 38,8°C, ранком – до 37,7°C, з'явилася пропасниця, задишка стала турбувати при незначній фізичній роботі, кашель. Пацієнта К. 4.09.2009 р. направлено та госпіталізовано в терапевтичне відділення районної лікарні.

Коментарі щодо ведення пацієнта на догоспітальному етапі

У відомій міжнароднопогодженій класифікації пневмоній, яка відповідає програмі діагностики та лікування пневмонії в Україні та регламентована наказом МОЗ, виділено такі форми цього захворювання:

1. Негоспітальна (позалікарняна, розповсюджена, амбулаторна) - пневмонія, що виникла поза лікувальним закладом;

2. Нозокоміальна (госпітальна) - пневмонія, що виникла через 48-72 год. і пізніше після госпіталізації хворого до стаціонару за відсутності будь-якого інфекційного захворювання в інкубаційний період на час госпіталізації хворого;

3. Аспіраційна;

4. Пневмонія в осіб з тяжкими порушеннями імунітету (природжений імунодефіцит, ВІЛ-інфекція, ятрогенна імуносупресія) [23, 41].

Ятрогенна імуносупресія ускладнює перебіг пневмонії у хворих з онкогематологічною патологією. Більш високий ризик розвитку пневмонії згідно з рівнем доказовості I, ніж у середньому в популяції, у таких хворих пояснюється наявністю таких факторів ризику: нейтропенія; агаммаглобуленемія; апластичні анемії; можливий стан після трансплантації органів, хіміотерапія; імуносупресивна терапія; глюкокортикостероїдна терапія [13,19,45,49].

У цьому випадку в перший день звернення Пацієнта К. лікарем-терапевтом була вірно визначена легенева локалізація гострого запального процесу - пневмонії - за умов класичної клінічної картини захворювання та з використанням «золотого» стандарту підтвердження цього діагнозу – методу рентгенологічного дослідження. У той же час було припущено найрозповсюдженішої помилки в класифікаційному підході щодо пневмонії. Пацієнт К. був віднесений до I клінічної групи негоспітальної пневмонії із призначенням відповідно незахищеного пеніциліну в умовах амбулаторного лікування. Але дуже важливо зважати на фонове захворювання Пацієнта К. – хронічний лімфолейкоз, який є онкологічним захворюванням. Особливістю онкогематологічних захворювань є значні порушення імунітету хворих, що зумовлені як перебігом лейкозу, так і впливом хіміо- та цитостатичної і глюкокортикостероїдної терапії. Таким чином, лікарем-терапевтом не вірно був виставлений основний клінічний діагноз, який мав бути визначений, як «Пневмонія у хворого з тяжким порушенням імунітету». У зв'язку з цим, вибір АБП, який є відповідним до I клінічної групи негоспітальної пневмонії і регламентований Наказом МОЗ України №127

від 19.03.2007, не призвів до клінічного поліпшення, що стало приводом до обтяження перебігу пневмонії. Не вірно також був обраний лікарем амбулаторний режим лікування.

Відомо, що онкогематологічні хворі є групою високого ризику щодо тяжкого перебігу інфекційних ускладнень, у тому числі пневмоній, що, за відомими статистичними даними, до 75% випадків можуть закінчуватися летально [10, 17]. У зв'язку з цим, хворих на пневмонію, які мають тяжкі порушення імунітету, навіть за умов нетяжкого перебігу пневмонії необхідно лікувати тільки в умовах стаціонару.

Отже, помилки у класифікаційному підході до визначення клінічного діагнозу «Пневмонія у хворих з тяжкими порушеннями імунітету», на жаль, можуть ставати фатальними для хворих з онкогематологічними захворюваннями, бо відомо, що діагноз, відстрочений на 5 днів або більше, підвищує ризик несприятливого кінця в 3 рази.

Історія хвороби (продовження).

Пацієнт К. знаходився на лікуванні в терапевтичному відділенні районної лікарні з 4.09.2009 р по 14.09.2009 р. Клінічний діагноз: Негоспітальна пневмонія, 3 кл. група. Клінічна картина захворювання на 4.09.2009 р.: температура тіла 38,3°C ввечері; кашель з виділенням незначної кількості мокротиння жовтого кольору зберігається; значна слабкість; пропасниця; задишка при незначному фізичному навантаженні; ЧД 26 в 1 хв. у стані спокою. При перкусії легень: ясний легеневий звук праворуч, ліворуч під лопаткою тупий легеневий звук. При аускультатії легень: дихання везикулярне праворуч, ліворуч ослаблене в нижніх відділах. Додаткові методи дослідження: Загальний аналіз крові (4.09.2009 – 1-й день госпіталізації, 11-й день захворювання): Ер.-2,20×10¹²/л, Нв-64 г/л, КП - 0,80, Лейкоцити - 110,0×10⁹/л, ШОЭ-60мм/ч. Загальний аналіз крові (14.09.2009 – 10-й день госпіталізації, 21-й день захворювання): Ер. - 2,70×10¹²/л, Нв-74 г/л, ЦП - 0,80, Лейкоцити-100,0×10⁹/л, ШОЭ-71мм/ч. Рентгенографія органів грудної клітини (8.09.2009р.) – без позитивної динаміки. Проведено лікування: амоксицилін /клавуланова кислота по 1,2 гр на добу (per os) протягом 14 днів, кларитроміцин 500 мг (per os) 1 раз на добу протягом 14 днів, ереспал по 1 пігулці 3 рази на добу. Клінічна картина захворювання на 14.09.2009 р. (10-й день госпіталізації, 21-й день захворювання) - без позитивної динаміки. Рентгенографія органів грудної клітини (13.09.2009р.) – динаміка від 8.09.2009р. негативна: ліворуч над діафрагмою зберігається

затемнення легеневої тканини з нечіткими контурами. Праворуч: у нижній частці інфільтрація легеневої тканини. У зв'язку з погіршенням перебігу пневмонії, хворого К. 14.09.2009 р. направлено на консультацію гематолога в обласний центр, де його ургентно госпіталізовано у спеціалізоване відділення онкогематологічного центру КЗ міської багатопрофільної клінічної лікарні №4 м. Дніпропетровська.

Коментарі щодо ведення пацієнта на госпітальному етапі в терапевтичному стаціонарі

Використання міжнароднопогодженої класифікації пневмоній, в основі якої лежать етіологічні фактори та ступінь тяжкості захворювання, дозволила досягти певних успіхів у питаннях діагностики та лікування пневмоній у зв'язку із стандартизованим та своєчасним початком етіологічного лікування негоспітальної та нозокоміальної пневмоній з позицій сучасних даних про ймовірних бактеріальних збудників та їх резистентності до певних АБП.

Сьогодні відсутній єдиний погляд на провідну етіологічну роль тих чи інших мікроорганізмів, що викликають пневмонію у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології, але за даними наукової літератури відомі основні тенденції щодо спектру мікроорганізмів, що відповідають за ІУ у хворих з онкогематологічною патологією. Так, у 70-х роках минулого сторіччя дослідники найчастіше виділяли грамнегативні бактерії, у 90-х – грам-позитивні, а на сучасному етапі знову з'явилася тенденція до зростання ролі грамнегативної флори в етіології ІУ у хворих з онкогематологічною патологією [1,10,12,46,51]. Важливо підкреслити, що все більше дослідників виділяють у таких хворих асоціації збудників - до 83% спостережень [10,15,38,55]. У зв'язку з цим, дуже важливим є вивчення етіологічної структури збудників пневмонії у хворих з тяжкими порушеннями імунітету та їх чутливості до антибіотиків (АБ) у сучасних умовах.

У клінічному випадку, що розглядається, пацієнту К. у терапевтичному стаціонарі, на жаль, не було проведено дослідження мокротиння на флору та чутливість до АБ.

Використовуючи принцип емпіричного призначення АБ, необхідно керуватися таким:

- орієнтовний етіологічний чинник пневмонії,
- знання антимікробної дії обраного препарату [27, 40],
- фармакологічні особливості АБП [27,36,40],
- ступінь можливої антибіотикорезистентності в конкретному випадку [8,9,11,27,29,36,40],

- ступінь тяжкості перебігу пневмонії [23,25],
- ризик побічних проявів з урахуванням супутньої патології, функціонального стану печінки та нирок [25,28],
- результати забарвлення по Граму [36,40],
- фармакоекономічні показники [21].

Більшість зазначених факторів набувають особливого значення при проведенні АБТ у хворих з порушеннями імунітету. Визначення орієнтовного можливого збудника пневмонії є чи не найважливішим фактором при обранні АБП [11, 37, 55]. Важливість ситуаційної діагностики етіологічного чинника у хворих з порушеннями імунітету зумовлена такими факторами ризику: можливість швидкого прогресування запального процесу, досить швидке виникнення легеневих та позалегевих ускладнень, можливий розвиток декомпенсації онкогематологічного захворювання, можливий розвиток декомпенсації супутньої патології, що в сукупності призводить до несприятливого прогнозу не тільки захворювання, але й життя. У зв'язку з цим, враховуючи неодноразове перебування хворих з онкогематологічною патологією в умовах стаціонару протягом року для проведення курсів поліхіміотерапії, пневмонії у них частіше викликані грамнегативною флорою або мікст інфекцією. Із зарубіжних досліджень відомо, що серед основних патогенів – збудників, що виділяються із мокротиння, у хворих на пневмонію з тяжкими порушеннями імунітету переважають стрептококи, золотисті стафілококи, ентерококи.

Емпіричний принцип призначення АБ хворим з тяжкими порушеннями імунітету в період нейтропенії є загальноприйнятим. У таких випадках терапія частіше складається з комбінації двох, а іноді й більшої кількості АБ [14,15,34,51,52]. Підхід до лікування інфекційних ускладнень, у тому числі пневмонії, у хворих на фоні онкогематологічних захворювань, що протікають без нейтропенії, зазвичай однакові. Це пояснюється необхідністю дії в цих випадках на широкий спектр потенціальних збудників пневмонії. Як правило, складовою частиною таких режимів є аміноглікозидні АБ. Це пов'язано з їх високою активністю проти грамнегативної флори та здатністю проявляти синергістичну бактерицидну дію щодо цих мікроорганізмів при одночасному призначенні із захищеними пеніцилінами або цефалоспоринами, що підтверджено у дослідженнях *in vitro* та *in vivo* [7,15,34].

Таким чином, незрозумілим є використання в цьому клінічному випадку у пацієнта К. АБ, що є препаратами першої лінії лікування негос-

пітальної пневмонії нетяжкого перебігу. Спосіб введення АБП також не відповідав ступеню тяжкості пневмонії. Не було враховано стан імунної системи та особливості використання АБП у хворого на фоні супутньої патології. Так, при обранні макролідного АБ в конкретному випадку слід було звернути увагу на наявність функціональної недостатності печінки, бо відомо, що при патології печінки слід віддавати перевагу препаратам, які елімінуються через нирки й нездатні таким чином погіршити стан хворого.

Препаратами вибору в цьому випадку повинні стати: цефалоспорини III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон) або цефалоспорини IV покоління (цефепім), що активні проти синьогнійної палички та стафілококу, у сполученні з аміноглікозидами (амікацин). У режимі монотерапії можливе застосування респіраторних фторхінолонів (левофлоксацин, моксіфлоксацин) або карбопенемів (іпенем, меропенем), які в клінічних дослідженнях показали позитивні результати і не поступалися використанню схем двох і трьох АБП одночасно [14,28,31,32,47]. Карбопеніми також застосовуються як препарати стартової емпіричної терапії тяжкої негоспітальної та госпітальної пневмонії, особливо коли захворюванню передувала інша АБТ, у хворих з факторами ризику, в тому числі – з тяжкими порушеннями імунітету. Що стосується використання амоксицилін/клавуланової кислоти або кліндаміцину – ці АБ можливо застосовувати при пневмонії з абсцесами, але тільки у сполученні з фторхінолонами. Макроліди призначаються при підозрі на легіонельозну етіологію тяжкого перебігу пневмонії. За даними публікацій останніх років, клінічний ефект від вищезазначених схем АБ становить 70–90% [16,47]. Що стосується системних протимікозних препаратів (кетоконазол, флуконазол), їх слід використовувати при високій ймовірності грибової етіології. Сьогодні у застосуванні АБ виникають певні обмеження, що пов'язано як зі зміною спектру провідних бактеріальних патогенів, так і з умовами формування нових механізмів резистентності. Отже, лікування АБ, що було ефективним у 90-х роках, стає неуспішним у наш час. Бактеріальна резистентність до певних препаратів, як і спектр можливих збудників, за численими дослідженнями останніх десятиріч, свідчать про їх значні відмінності в різних країнах і навіть в окремих клініках [22,29,33,36,50].

Лікування пневмонії у хворих з онкогематологічною патологією, вибір АБТ залежить від

природи збудника та ступеня тяжкості порушення імунітету. У зв'язку з цим, лікування пневмонії у хворих з порушеннями імунітету повинно відбуватися з позиції оцінки ефективності АБ на фоні мікробіологічного моніторингу для максимальної індивідуалізації режимів АБ терапії.

При призначенні АБ терапії загальноприйнятим є принцип оцінки ефективності АБ, коли протягом перших 48-72 годин після призначення АБ визначають ранню чи пізню неефективність препарату [19,23,41,43]. Критеріями адекватної АБТ є: температура тіла $<37,5^{\circ}\text{C}$; відсутність інтоксикації; відсутність дихальної недостатності (ЧД 20); відсутність гнійного харкотиння; нормалізація лейкоцитарної формули (нейтрофілів $< 80\%$, юних форм $< 6\%$); відсутність негативної динаміки при рентгенографічному дослідженні.

Достатньою та найбільш значущою клінічною відповіддю вважається відсутність лихоманки, яка за даними різних авторів регресує на 2-4 добу, в середньому на 3 день [19,23,41]. Відомо, що відповідь на лікування залежить від стану імунної системи хворого, тяжкості перебігу захворювання, збудника та супутніх захворювань. Таким чином, для пацієнтів з тяжкими порушеннями імунітету важливим є відрізок часу, що становить 6 діб [7,28,39,55]. Отже, при призначенні АБТ у хворих на пневмонію з онкогематологічною патологією для модифікації режиму АБТ клінічно визначним є час протягом першого тижня від призначення препаратів.

Історія хвороби (продовження). Пацієнт К. продовжує стаціонарне лікування 16.11.2009 р. (63 доби), клінічний діагноз: двобічна пневмонія з локалізацією в нижніх відділах, тяжкий перебіг. ДН II ст. Хронічний лімфолейкоз, III В ст. з ураженням лімфатичних вузлів, печінки, селезінки. Анемія тяжкого ступеня. Загальний аналіз крові (14. 10. 2009 – 41-й день госпіталізації, 47-й день захворювання): Еритроцити- $3,0 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв -99 г/л, ЦП-0,60, Лейкоцити- $190,0 \times 10^9/\text{л}$, ШОЭ-48 мм/ч. Біохімічний аналіз крові (16.09.2009, 14.10.2009): Білірубін загальний - 8,6, АЛТ 55, Мочевина 8,6, Азот мочевины 3,42, Остаточний азот 23,0. Рентгенографія органів грудної клітини (16.10.2009) – Динаміка від 13.09.2009. без позитивної динаміки: ліворуч і праворуч у нижніх частках зберігається інфільтрація легеневої тканини з нечіткими контурами. УЗД органів черевної порожнини (16.09.2009): гепатомегалія, спленомегалія. Проведено також УЗД нирок (16. 09. 2009) – без патології. Проводилося лікування: гатіфлоксацин 200 мг в/в

крапельно 2 рази на добу – 21 день; разом з цефотаксим 1 гр 2 р на добу в/в - 14 днів; потім перехід на ципрофлоксацин 1000 мг (1 пігулка) 2 рази на добу. З урахуванням декомпенсації онкологічного захворювання крові призначено курс хіміотерапії за схемою COP та інші препарати супровідної терапії. Результати лікування: На фоні проведеної терапії 12 листопада 2009 р. (68-й день госпіталізації, 30-й день лікування в гематологічному відділенні, 76-й день захворювання) стан пацієнта К. з позитивною динамікою: температура тіла нормалізувалася, кашлю, мокротиння, задишки немає – ЧД у стані спокою 20 в 1 хв. При перкусії легень: ясний легеневиий звук з обох боків. При аускультатції легень: дихання везикулярне праворуч, ліворуч незначно ослаблене в нижніх відділах. Рентгенографія органів грудної клітини (12.11.2009 р) – залишкові явища інфільтрації праворуч у нижніх відділах, ліворуч – інфільтрації не виявлено. Рекомендовано контроль через 1 місяць. У відносно задовільному стані Пацієнт К. виписаний на амбулаторне долікування.

Коментарі по веденню пацієнта на госпітальному етапі в гематологічному відділенні.

У спеціалізованому відділенні онкогематологічного центру лікування пацієнта К. проводилося з урахуванням стану імунної системи та відповідно до ступеня тяжкості пневмонії – на фоні призначення курсу ПХТ та відповідної супровідної терапії (в тому числі – гемотрансфузії).

Пневмонія тяжкого перебігу визначається як особлива форма захворювання різної етіології, яка проявляється тяжким інтоксикаційним синдромом, геодинамічними змінами, вираженою дихальною недостатністю та/або ознаками тяжкого сепсису або септичного шоку, характеризується несприятливим прогнозом та потребує проведення інтенсивної терапії.

Вірно визначений у спеціалізованому відділенні онкогематологічного центру ступінь тяжкості пневмонії пацієнта К. зумовив і вірний вибір АБП, і добрий кінець захворювання.

При призначенні АБТ був використаний також важливий з позицій доказової медицини принцип ступінчастої терапії.

У численних клінічних дослідженнях доведено, що ступінчаста АБТ є високоефективним способом лікування пневмонії [23,29,46,48]. Ступінчаста АБТ терапія вперше була проведена в 1985 році, коли F. Shann et al. з успіхом застосували у дітей Папуа-Нової Гвінеї послідовне використання хлорамфеніколу спочатку у

парентеральній, потім і в пероральній лікарських формах. Ступінчаста терапія (stepdown therapy) – це спосіб лікування, коли послідовно в максимально можливі ранні строки проводять заміну АБ, який вводили парентерально, на оральну форму того ж АБ. Важливі переваги має й модифікація цього способу - ступінчаста послідовна терапія. Такий режим означає не тільки зміну способу введення АБ, але й заміну АБ препаратом іншої групи, який має подібний антимікробний спектр дії. Клінічне обґрунтування ступінчастої терапії пояснюється можливістю підтримання достатньої переважної концентрації АБ в крові та легеневій тканині при переході на оральну форму препарату, а також появою сучасних АБП, що мають високу активність щодо збудників пневмонії в різних лікарських формах.

Переваги ступінчастої терапії:

- зменшення тривалості парентерального введення АБ, що суттєво знижує вартість лікування;
- зниження кількості ускладнень, які можуть виникнути при тривалому парентеральному введенні АБ;
- зниження строків госпіталізації;
- зниження строків непрацездатності;
- можливість лікування у більш сприятливих умовах реабілітації, що підвищує комплаєнтність лікувального процесу;
- можливість запобігання ускладнень у вигляді нозокоміальної інфекції.

Ступінчаста терапія порівняно з парентеральним введенням АБ у хворих з тяжкими порушеннями імунітету при пневмонії більш приваблива ще й тому, що характеризується не тільки високою ефективністю, а й більш низькою вартістю лікування. Ці соціальні дані мають досить важливі наслідки. Так, наприклад, витрати на лікування хворих з негоспітальною пневмонією в США у 1998 р. становили 8,4 млрд. [41]. Доведено, що при лікуванні за принципом ступінчастої терапії моксіфлоксацином можливо заощадити суттєві кошти - 266 та 381 € у Німеччині та Франції відповідно [42]. Використання фармакоекономічних схем АБТ, у тому числі й ступінчастої терапії, призводить до більш швидкого одужання, а відповідно, і до зниження захворюваності [29, 36].

Згідно з рівнем доказовості А, за умов відсутності у хворого факторів ризику несприятливого прогнозу, зміна шляху введення АБ можлива при досягненні таких умов: клінічне поліпшення, стабільна гемодинаміка й можливість пацієнта приймати пероральні форми АБ та

нормальний стан і функціонування шлунково-кишкового тракту. В середньому, це відбувається у строки від 48 до 96 годин. У хворих з тяжкими порушеннями імунітету перехід на пероральну форму АБ, як правило, відбувається пізніше, що пояснюється наявністю факторів несприятливого прогнозу: ятрогенна імуносупресія на фоні хронічного онкогематологічного захворювання крові, анемія, лейкопенія та наявність патології інших органів та систем – печінки та нирок або специфічні збудники пневмонії. Так, відомо, що пневмонія, яка викликана мікоплазмою або хламідією, потребує подовженого курсу АБТ до 12-14 діб, при легіонельозній пневмонії – 21 день [10,14,40]. Отже, стабілізація стану хворого з порушеннями імунітету та готовність його організму до переходу на пероральну форму АБ може становити від 15 до 24 діб [44,49].

Відомими найпоширенішими помилками, що зустрічаються при терапії АБ, є тактичні та стратегічні помилки. До тактичних помилок належать: необґрунтоване призначення АБП; неправильний вибір препарату; неадекватний режим дозування; необґрунтована або нераціональна комбінація препаратів; неправильні критерії ефективності лікування; необґрунтована тривалість АБТ. Стратегічні помилки – планування терапії АБ без урахування регіональних тенденцій резистентності збудників [40,46].

Помилки АБТ при лікуванні пневмонії у хворих з тяжкими порушеннями імунітету, включаючи вищезазначені, стають більш поширеними за рахунок невірної класифікаційного підходу. Сьогодні лікарі-терапевти, сімейні лікарі кваліфікують пневмонію, що виникла не в стаціонарі у хворих з тяжкими порушеннями імунітету, як негоспітальну. При виникненні запального процесу нижніх дихальних шляхів у таких хворих в умовах стаціонару захворювання частіше кваліфікується як «госпітальна пневмонія». Навіть у наукових дослідженнях останніх десятиріч практично не зустрічається діагноз «Пневмонія у хворих з тяжкими порушеннями імунітету».

Отже, на прикладі цього клінічного випадку продемонстровано, що основною стратегічною помилкою в тактиці лікування пневмонії був саме невірний класифікаційний підхід до нозологічної форми захворювання. Саме ця стратегічна помилка і на амбулаторному, і на стаціонарному етапі лікування в терапевтичному відділенні зумовила цілий ряд невірних лікарських рішень - визначення режиму лікування, вибір АБП та способу його введення. Саме несвоечасне визначення вірного діагнозу пацієнта К. як «Пневмонія у хворих з тяжкими порушеннями

імунітету» зумовило виникнення ускладнень та тяжкий перебіг захворювання тривалістю 76 діб.

ВИСНОВКИ

1. Пневмонія у хворих з тяжким порушенням імунітету є відокремленою нозологічною формою. Детальне вивчення анамнезу життя та увага до супутніх захворювань хворих, особливо до захворювань, лікування яких може стати причиною ятрогенного зниження імунітету, дозволяє своєчасно та вірно виставити діагноз пневмонії в

таких випадках та призначити відповідну емпіричну АБ терапію.

2. Пневмонія у хворих з тяжким порушенням імунітету характеризується тяжким клінічним перебігом, у зв'язку з чим лікування хворих повинно проводитися тільки в умовах стаціонару за умов своєчасної консультації спеціаліста-гематолога. Забезпечення мікробіологічного моніторингу у хворих на пневмонію з тяжкими порушеннями імунітету повинно стати правилом для максимальної індивідуалізації режимів АБТ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Багірова Н.С. Бактериєми у больных гемобластозами / Н.С. Багірова, Н.В. Дмитриєва // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2002. – Т.4. – С. 21–33.

2. Багірова Н.С. Инфекции в онкогематологии / Н.С. Багірова // Новое в онкологии / под ред. И.В. Поддубной и Н.А. Огнерубова. – Воронеж, 2001. – С. 366–380.

3. Варфоломеева С.Р., Добренчиков К.В. Цефалоспорины IV поколения в детской онкогематологической практике / С.Р. Варфоломеева, К.В. Добренчиков // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии – 2004. – Т. 3, № 3. – С.70-75.

4. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский [и др.] – М., 2006. – 76 с.

5. Волосовец А.П. Цефалоспорины в практике современной педиатрии / А.П. Волосовец, С.П. Кривоносов – Харьков: Прапор, 2007. – 145с.

6. Воробьев А.И. Критические состояния при гемобластозах (типичные формы и выживаемость в условиях отделения реанимации) / А.И. Воробьев, В.Г. Горелов, В.М. Городецкий // Терапевт. архив. – 1993. – №. 7. – С. 3-7.

7. Галстян Г.М. Легочные осложнения у больных гематологическими заболеваниями / Г.М. Галстян, А.Н. Соколов, В.Г. Савченко // Респираторная медицина. Т.2. / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Гэотар-медиа, 2007. – С. 605-619.

8. Дзюблик Я.О. Антибіотикорезистентність збудників інфекцій дихальних шляхів: огляд результатів дослідження SOAR та перспективи мікробіологічного моніторингу в Україні / Я.О. Дзюблик // Укр.пульмонол. журнал. – 2010. – №4. – С.33-35.

9. Дзюблик Я.О. Клінічні аспекти антибіотикорезистентності збудників негоспітальних інфекцій дихальних шляхів / Я.О. Дзюблик // Укр. пульмонол. журнал. – 2010. – №3. – С. 53-56.

10. Дмитриєва Н.В. Рациональные подходы к лечению фебрильной нейтропении у онкологических больных / Н.В. Дмитриєва, И.Н. Петухова. – М.: Боргес, 2003. – 76с.

11. Дзюблик О.Я. Ефективність та безпеченість антибактеріальної терапії хворих на не госпітальну

пневмонію з нетяжким перебігом, які не потрубують оспіталізації / О.Я. Дзюблик, О.О. Мухін, Р.Є. Сухін [та ін.] // Укр. пульмонол. журнал. – 2007. – №3. – С. 12-15.

12. Иванова Л.Ф. Профилактика и лечение фебрильных нейтропений у детей с острыми лейкозами: метод. рекомендации / Л.Ф. Иванова, Н.С. Багірова, Н.В. Дмитриєва. – М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. – 28с.

13. Иммуносупрессивное действие грамотрицательных бактерий / А.А. Воробьев, Е.В. Борисова, О.С. Моложавая, В.А. Борисов // Вестник Рос. АМН. – 2001. – № 2. – С.21-25.

14. Инвазивный аспергиллез у иммунокомпрометированных больных / Г.А. Клясова, Н.А. Петрова, Г.М. Галстян [и др.] // Терапевт. архив. – 2003. – №7. – С. 63-68.

15. Клинические проявления, диагностика и течение пневмоцистной пневмонии у больных с заболеваниями системы крови / Г. Галстян, В. Городецкий, Н. Каражас [и др.] // Терапевт. архив. – 1999. – Т. 71, №7. – С. 33-39.

16. Клясова Г.А. Инфекционные осложнения у больных с нейтропенией: особенности эпидемиологии и лечения / Г.А. Клясова // Кремлевская медицина. – 2001. – № 1. – С. 12-20.

17. Клясова Г.А. Эмпирическая монотерапия цефепимом при фебрильной нейтропении / Г.А. Клясова // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – № 7. – С. 33-38.

18. Международная классификация онкологических болезней. – 2-е изд. – М., 1995. – 126с.

19. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Т. 1. – М., 1995. – 51с.

20. Место макролидов в лечении больных внебольничной пневмонией / А.Я. Дзюблик, А.А. Мухин, Р.Е. Сухин [та ін.] // Укр. пульмонол. журнал. – 2008. – № 1. – С. 51-53.

21. Мостовой Ю.М. Фармакоэпидемиологический анализ применения антибиотиков для лечения негоспитальной пневмонии / Ю.М. Мостовой, А.В. Демчук // Укр. пульмонол. журнал. – 2008. – № 3, додаток. – С. 63-66.

22. Наказ МОЗ України № 554 від 2007р із доповненнями від 2010 р.

23. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичні рекомендації): Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». – К.: Велес, 2007. – С. 105-146.
24. Нозокоміальна пневмонія у взрослых: российские национальные рекомендации, 2009.
25. Островський М.М. Фактори ризику розвитку та клініко-діагностичні особливості затяжного перебігу / М.М. Островський, О.І. Варунків // Укр. пульмонолог. журнал. – 2008. – № 3, додаток. – С. 69-75.
26. Перцева Т.О. Аналіз клінічного перебігу негоспітальної пневмонії у хворих на стаціонарному етапі лікування та досвід застосування захищеного пеніциліну в режимі ступеневої терапії / Т.О. Перцева, Я.В. Попович // Укр. пульмонолог. журнал. – 2006. – № 1. – С.9-11.
27. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
28. Птушкин В.В. Лечение и профилактика осложненной химиолучевой терапии у больных с лимфомами / В.В. Птушкин // Практическая онкология - 2004. – Т. 5, № 3. – С. 223-230.
29. Резистентность к антибиотикам штамов НАЕМОФИЛУС ИНФЛУЕНЗАЕ, СТРЕПТОКОККУС ПНЕУМОНΙΑЕ, МОРАХЕЛЛА КАТАРРАЛИС, выделенных у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей / Т.А. Перцева, В.В. Дмитриченко, Е.В. Братусь, О.С. Кононович // Укр. пульмонолог. журнал. – 2008. – № 3, додаток. – С. 178.
30. Симонов С.С. Место азатромицина в терапии внебольничных пневмоний / Симонов С.С. // Укр. пульмонолог. журнал. – 2009. – № 2. – С.16.
31. Симонов С.С. Роль аминопенициллинов в лечении больных с инфекциями нижних дыхательных путей / С.С. Симонов // Укр. пульмонолог. журнал. – 2010. – № 1. – С.22.
32. Синопальников А.И. Левофлоксацин в ступенчатой терапии внебольничной пневмонии у взрослых / А.И. Синопальников // Пульмонология. – 2002. – № 2. – С.116-119.
33. Спектр вірусних збудників у хворих на негоспітальну пневмонію / О.Я. Дзюблик, І.В. Дзюблик, Р.С. Сухін [та ін.] // Укр. пульмонолог. журнал. – 2010. – № 1. – С. 27-30.
34. Сравнительная эффективность монотерапии меропенемом и комбинации цефтазидима с амикацином в режиме эмпирической терапии при трансплантации костного мозга / Г.А. Клясова, В.Г. Савченко, Л.С. Любимова [и др.] // Инфекции и антибактериальная терапия. – 2000. – № 6. – С. 172-178.
35. Стандарти діагностики і лікування онкологічних хворих: Наказ МОЗ України «Об утверждении протоколов оказания медицинской помощи по специальности «Онкология» от 17.09.2007 г. № 554.
36. Страчунский Л.С. Состояние антибиотикорезистентности в России / Л.С. Страчунский, Т.М. Богданович // Антибактериальная терапия. практическое руководство. – М., 2000. – С.7 - 11.
37. Феценко Ю.І. Антибіотикотерапія хворих на негоспітальну пневмонію в амбулаторних умовах / Ю.І. Феценко, О.Я. Дзюблик // Укр. пульмонолог. журнал. – 2006. – № 1. – С. 5-8.
38. Феценко Ю.І. Рациональная антибиотикотерапия больных с инфекциями нижних дыхательных путей / Ю.І. Феценко, А.Я. Дзюблик // Укр. пульмонолог. журнал. – 2009. – № 4. – С.5-8.
39. Эффективность цефепима и комбинаций цефтазидима с аминогликозидами при лечении инфекций у онкологических пациентов с глубокой нейтропенией / В.В. Птушкин, С.В. Миненко, В.Б. Ларионова [и др.] // Инфекции и антимикробная терапия. – 2001. – Т. 3., № 4. – С.23-37.
40. Яковлев С.В. Критический анализ антибактериальных препаратов для лечения инфекций в стационаре / С.В. Яковлев // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 17-29.
41. American Thoracic Society. Guidelines for the Initial Management of Adults with Community-Acquired Pneumonia. Diagnosis Assesment of Severity and Initial Antimicrobial Therapy // Amer. Rev. Resp. Dis. – 1993. – Vol. 148, N 5. –1418–1426.
42. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults // Thorax. – 2001. – Vol. 56. – P. 1-64.
43. Clinical approach to infections in the compromised host / Van Bunk A. // "Hematology. Basic principles and practice. – Elsevier inc, 2005. – P. 1575-1590.
44. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and NCI of Canada. Clinical Trials Group Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 163. – 951symbol.
45. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population based study / J. Almirall, I. Bolibar, J. Vidal [et al.] // Eur. Respir. J. – 2000. – Vol. 15, N 8. – P. 757-763.
46. Factors of importance for the long term prognosis after hospital treated pneumonia / J.V. Hedlund, A.B. Ortqvist, M.E. Kalin, F. Granath // Thorax. –1993. – Vol. 48, N 8. – P. 785–789.
47. Glauser M.P. Management of Infections in Immunocompromised Patients / M.P. Glauser, P.A. Pizzo. – 2000. – 471p.
48. High-resolution computed tomography in lung infections in non-AIDS immunocompromised patients / T. Franquet // Eur. Radiology. – 2006. – Vol. 16. – P. 707-718.
49. Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukemia receiving first induction therapy with anthracycline-containing regimens / F. Rossini, M. Verga, G. Giltri [et al.] // Haematologica. – 2000. – Vol. 85. – P. 1255-1260.
50. Infections in cancer patients / Ed.J.N.Green. – New York; Basel, 2004. –533p.

51. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group / J.L. Lefebvre, D. Chevalier, B. Lubinski [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 1996. – Vol.88, N 13. – P. 890-899.

52. Organization for Research and Treatment of cancer phase III trial., 1996.

53. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high resolution computed tomography / C. Heussel,

H. Kauczor, G. Heussel [et al.] // J. Clinical Oncology. – 1999. – Vol. 17. – P. 796-805.

54. Pulmonary infiltrates in non-HIV-infected immunocompromised patient: etiologies, diagnostic strategies and outcomes / A. Shorr, M. Susla, N. O'Grady [et al.] // Chest. – 2004. – Vol. 125. – P. 260-271.

55. Wiseman L.R. Meropenem. A Review of its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties and Clinical Efficacy // Drugs. – 1995. – Vol. 50, N 1, – P. 73–101.



УДК 616.127-005.8-036.11-007.61

Т.О. Самура

МАТРИКСНА МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗА-3, МАТРИКСНА МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗА-9 ТА N- ТЕРМІНАЛЬНИЙ ФРАГМЕНТ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ЯК ПРЕДИКТОРИ КАРДІАЛЬНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА

*Запорізький державний медичний університет
кафедра внутрішніх хвороб-2
(зав. – д. мед. н. проф. В.А. Візір)*

Ключові слова: матриксні металопротеїнази, Q-інфаркт міокарда, клінічні результати, прогноз

Key words: matrix metalloproteinases, myocardial infarction, clinical outcomes, prognosis

Резюме. *Обследовано 85 больных обоего пола с документированным Q-инфарктом миокарда (ИМ) и 30 практически здоровых пациентов того же возраста и пола. Выполнялась эхокардиография и определения циркулирующих уровней ММП-3, ММП-9 и NT-pro-BNP в первые, двадцать первые и шестидесятые сутки после возникновения острого Q-ИМ. Анализ полученных данных показал, что в первые сутки инфаркта миокарда определяющая роль в модуляции острых изменений внутрисердечной гемодинамики принадлежит NT-pro-BNP, значение которого уменьшается к 60-м суткам развития заболевания. На 21 и 60 сутки после формирования инфаркта миокарда концентрации циркулирующих ММП-3 и ММП-9 демонстрировали корреляционную взаимосвязь с контрактильными индексами и показателями, характеризующими отрицательные изменения геометрии полости ЛЖ. Уровень ММП-3 ассоциируется с основными показателями кардиального ремоделирования в течение всего острого и раннего постинфарктного периодов.*

Summary. *85 patients after Q-wave myocardial infarction (MI) and 30 healthy volunteers were observed. Contemporary Echo and measurement of circulating levels such as biomarkers MMP-3, MMP-9 and NT-proBNP were detected on 1, 21 and 60 day after MI. Analysis of obtained outcomes has shown that NT-proBNP has determinant role in acute changes of cardiac hemodynamics on 1st day after MI. Value of NT-proBNP diminishes to 60 day of observation period. On both 21 and 60 day after MI, concentration of both MMP-3 and MMP-9 demonstrated interrelation with contractility and cytoarchitectonic indices of LV. MMP-3 level is associated with basic indices of cardiac remodeling in patients with Q-wave MI during acute and early post-infarction period.*