

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

З.В. Григорьевская

Лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Злата Валерьевна Григорьевская zlatadoc@list.ru

Ежегодно в России раком легкого (РЛ) заболевают 63–65 тыс., а в мире — 1,04 млн человек, что составляет 12,8% от всех регистрируемых случаев новообразований. Инфекционные осложнения у больных РЛ характеризуются тяжелым течением, возможно формирование очагов деструкции, полостей распада, абсцедирование. Все это создает трудности при постановке диагноза и выборе тактики лечения. Наибольшую проблему у больных РЛ в стационаре представляют инфекции, вызванные *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, *S. aureus* и *Enterococcus spp.* Ранняя диагностика инфекционных осложнений, назначение адекватных схем антибиотикопрофилактики и терапии способствуют снижению уровня летальности от инфекции у данной категории пациентов и расширению возможности проведения им специфического противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: рак легкого, хронические обструктивные заболевания легких, инфекционные осложнения, инфекции, антибактериальная терапия

INFECTIOUS COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER

Z.V. Grigoryevskaya

Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncological Care,
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Lung cancer (LC) annually afflicts 63–65 thousand people in Russia and 1.04 million worldwide, which amounts to 12.8% of all notified cases of neoplasms. In LC patients, infectious complications are characterized by a severe course; destruction foci, decay cavities, and abscess may form. All give rise to difficulties in making a diagnosis and in choosing a treatment policy. Infections caused by *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, bacteria of the family *Enterobacteriaceae*, *S. aureus*, and *Enterococcus spp.* present the greatest problem in inpatients with LC. The early diagnosis of infectious complications and the use of adequate schemes of antibiotic prevention and therapy promote a reduction in mortality from infection in this category of patients and expand the possibilities of their specific antitumor treatment.

Key words: lung cancer, chronic obstructive pulmonary diseases, infectious complications, infections, antibacterial therapy

Введение

Ежегодно в России раком легкого (РЛ) заболевают 63–65 тыс., а в мире — 1,04 млн человек, что составляет 12,8% от всех регистрируемых случаев новообразований. Основной контингент составляют мужчины в возрасте 55–65 лет [1].

Как правило, это пациенты с длительным стажем курения, наличием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), наследственной предрасположенностью.

РЛ часто сопровождается развитием воспалительных изменений дыхательных путей (трахеобронхиты, пневмонии). Инфекционные осложнения у больных РЛ характеризуются тяжелым течением, возможно формирование очагов деструкции, полостей распада, абсцедирование. Все это создает трудности при постановке диагноза и выборе тактики лечения у данной категории пациентов.

ХОБЛ – предрасполагающий фактор развития инфекции

К основным причинам развития ХОБЛ относят курение, загрязнение атмосферного воздуха и воздуха внутри помещений (например, в результате использования твердого топлива для приготовления пищи и обогрева), наличие пыли и химических веществ на рабочих местах (испарения, раздражающие вещества, дым), частые инфекции нижних дыхательных путей. Курение — один из наиболее значимых факторов риска. Сигаретный дым непосредственно воздействует на реснитчатый эпителий слизистой трахеобронхиального дерева, повреждая барьерную функцию верхних дыхательных путей, что и приводит к развитию ХОБЛ. Нарушение барьерной функции, вирусные инфекции, стимулирующие высвобождение воспалительных медиаторов, способствуют повышению проницаемости слизистой оболочки и, как следствие, бактериальной колонизации

трахеобронхиального дерева условно-патогенными микроорганизмами, потенциальными возбудителями инфекций верхних дыхательных путей. Как правило, слизистая колонизирована *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* [2–5]. Эти микроорганизмы являются основными возбудителями амбулаторных трахеобронхитов и пневмоний, возникающих у пациентов с ХОБЛ. Колонизация слизистой *H. influenzae* вызывает наибольшие проблемы. Данный микроорганизм продуцирует особенный субстрат, повреждающий функцию реснитчатого эпителия, увеличивает продукцию слизи, нарушает местный иммунный ответ.

Пневмонии у пациентов с ХОБЛ имеют затяжное течение и сопровождаются развитием дыхательной недостаточности II–III степени, особенно в тех случаях, когда этиологическими агентами воспаления являются *S. pneumoniae*, *Legionella pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* [4]. Часто наличие длительных, затяжных инфекций дыхательных путей является первым признаком РЛ.

Инфекции, связанные с опухолевым поражением легочной ткани

Одним из наиболее частых осложнений течения РЛ является развитие инфекции [2, 4, 5]. Объяснением этому может служить ряд причин. Обструктивные процессы у больных со злокачественными опухолями — один из самых значимых факторов, приводящих к возникновению инфекции. Развитие их, как правило, связано с быстрым ростом первичной опухоли или массивным метастатическим поражением ткани легкого. Обструкция, в свою очередь, приводит к возникновению деструктивных пневмоний, эмпиемы плевры. Часто обструктивные процессы сопровождаются распадом опухолевой ткани, представляющей питательную среду для роста и размножения микроорганизмов. Данные изменения развиваются уже на фоне имеющихся дефектов иммунной системы, которые присутствуют у онкологических больных (иммунодефицит).

Кроме того, у всех пациентов со злокачественными новообразованиями легких нарушена барьерная функция верхних дыхательных путей. Слизистая трахеобронхиального дерева колонизирована бактериальными патогенами, которые и будут являться этиологическими агентами воспаления.

Таким образом, у больных РЛ имеются серьезные предпосылки для развития воспалительных процессов в легких. Пневмонии имеют длительное, затяжное течение с развитием деструкций и абсцедированием [4, 5]. Терапия инфекций дыхательных путей у больных РЛ является сложной задачей и нередко затрудняет либо исключает возможность проведения специфического противоопухолевого лечения.

Инфекционные осложнения, связанные с хирургическим лечением РЛ

Хирургический метод является ведущим в лечении пациентов с немелкоклеточным РЛ. У 17–25 % больных после оперативного вмешательства отмечено развитие инфекционных осложнений. В большинстве (75 %) случаев это инфекции дыхательных путей [2, 4, 6–8]. Возникновение их может быть связано с недостаточностью культи бронха, недостаточным (вследствие негерметичности легочной паренхимы) аэрозастом, наличием свернувшегося гемоторакса, формированием раннего фиброторакса. Развитие аспирационной пневмонии также может происходить в случае интраоперационной травматизации возвратных нервов. При этом у 37 % пациентов на фоне инфекции наблюдается возникновение септических осложнений, приводящих в 5 % наблюдений к летальному исходу [4]. Основными факторами риска возникновения инфекций дыхательных путей в послеоперационном периоде являются длительность осуществления оперативного вмешательства, искусственной вентиляции легких, пребывания больного в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), общая длительность госпитализации, предшествующая терапия кортикостероидами, антибактериальная терапия, наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ожирение и т. д.)

Помимо инфекций дыхательных путей, в 21 % случаев возможно развитие раневых инфекций, в 12 % — инфекций мочевыводящих путей, в 11 % — инфекций кровотока [3, 4].

Риск возникновения инфекционных осложнений возрастает при проведении длительных курсов антибактериальной терапии в пред- и послеоперационном периодах, когда собственная чувствительная микрофлора дыхательных путей замещается высоко- и множественно-резистентными госпитальными штаммами, являющимися этиологическими агентами инфекции, что создает значительные трудности в лечении таких пациентов. Во избежание подобных ситуаций необходимо тщательное планирование антибиотикотерапии и проведение ее строго по показаниям.

Инфекционные осложнения, связанные с лучевой терапией

Протяженность лучевых повреждений зависит в основном от объема облученных тканей, суммарной лучевой дозы, размера фракционирования и индивидуальной радиочувствительности тканей.

После проведения лучевой терапии (ЛТ) по поводу РЛ может происходить развитие постлучевых пневмонитов, перикардитов, миелитов с необратимой демиелизацией спинного мозга, эзофагитов, повреждений кожи.

Клиническая картина острого постлучевого пульмонита схожа с таковой при бактериальной пнев-

монии. Обычно данная патология развивается на 4–12-й неделе после облучения [5]. У пациента возникают субфебрильная лихорадка, одышка, непродуктивный кашель. При аускультации выявляют ослабление дыхания, хрипы, шум трения плевры. На рентгенограммах в большинстве случаев отмечают диффузные затемнения облученных зон, сосудистый рисунок становится менее выраженным. Наиболее информативным методом исследования является компьютерная томография. Дополнительно возможно использование магнитно-резонансной томографии, радиоизотопного сканирования легких. В случае отрицательной динамики при проведении терапии инфильтративные изменения легочной ткани становятся более неоднородными, сливающимися.

При проведении обследования и постановке диагноза большую роль играет дифференциальная диагностика между воспалительными и постлучевыми изменениями легочной ткани. При лечении постлучевых пневмонитов препаратами выбора служат кортикостероиды, однако назначение их при наличии активного воспаления и отсутствии постлучевого пульмонита может привести к выраженной отрицательной динамике состояния больного. Терапия постлучевых поражений легких включает применение кортикостероидных и антибактериальных препаратов, так как при постлучевых поражениях легочной ткани опасность развития инфекции возрастает. Возможно также прогрессирующее течение пульмонита (спустя 0,5–2 года после проведения ЛТ) с исходом в хронический пульмональный фиброз. На этом фоне инфекции нижних дыхательных путей могут наблюдаться достаточно часто.

Облитерирующие бронхоолиты, которые также могут являться осложнением ЛТ, клинически и рентгенологически имитируют пневмонию. Диагноз устанавливают на основании исследования образцов бронхоальвеолярного лаважа, в которых наблюдаются интраальвеолярные грануляции, увеличение активности CD4(+)-Т-клеток. Терапия облитерирующих бронхоолитов также включает использование кортикостероидных и антибактериальных препаратов [3, 5].

После проведения ЛТ часто развивается постлучевой эзофагит. Основным его клиническим проявлением является дисфагия. Диагноз устанавливают на основании клинических данных и подтверждают при выполнении эзофагогастроэзофагоскопии. Течение заболевания может осложняться развитием стеноза пищевода, формированием пищевода-медиастинального, бронхиального, легочного свищей. Это, в свою очередь, нередко приводит к возникновению серьезных инфекционных осложнений (аспирационная пневмония, медиастинит, перикардит, эмпиема плевры, формирование абсцессов) [9, 10].

Инфекционные осложнения, связанные с химиотерапией

При мелкоклеточном РЛ основным методом лечения является цитостатическая химиотерапия (ХТ). Проведение ХТ часто сопровождается возникновением миелосупрессии в сочетании с нейтропенией. Именно этот побочный эффект обуславливает развитие инфекции. Степень риска возникновения инфекционных осложнений напрямую связана с глубиной и длительностью миелосупрессии и наиболее значительна при абсолютном числе нейтрофилов в крови $< 500/\text{мм}^3$. Подобная ситуация обычно складывается к 7–10-му дню после проведения ХТ. У 20% больных, имеющих глубокую (количество нейтрофилов $< 100/\text{мм}^3$) нейтропению, отмечают развитие бактериемии, а у 50% — фебрильной нейтропении [2, 3, 5].

Диагностический поиск очага инфекции является непростой задачей. В первую очередь он должен включать обследование легких в целях исключения пневмонии и обследование желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанное с тем, что ХТ-препараты оказывают повреждающее действие на слизистую ЖКТ. Также необходимо исключить наличие возможной инфекции кровотока, катетер-ассоциированной инфекции (КАИ), инфекции мочевыводящих путей.

При развитии фебрильной нейтропении антибактериальная терапия должна быть начата незамедлительно. Эмпирическую терапию проводят препаратами с антисинегнойной активностью: цефалоспорины III и IV поколений, карбапенемами. Возможно также добавление ванкомицина с целью расширения спектра проводимой терапии в отношении резистентных грамположительных микроорганизмов.

Особенно это следует учитывать у больных с центральными венозными катетерами при подозрении на КАИ, в случае получения роста грамположительных микроорганизмов в культуре крови, при появлении кардиоваскулярных ухудшений. Однако если в течение 24–48 ч микробиологического подтверждения наличия грамположительной инфекции не получено, целесообразно прекратить введение гликопептидов [2].

В случае если длительность нейтропении составляет > 7 дней при числе нейтрофилов $< 500/\text{мм}^3$, рекомендуется назначение гранулоцитарных колоние-стимулирующих факторов.

Наиболее проблемные возбудители инфекций у больных РЛ

Наибольшую проблему у больных РЛ в стационаре представляют инфекции, вызванные *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, бактериями семейства *Enterobacteriaceae* — среди грамотрицательных и *S. aureus* и *Enterococcus spp.* — среди грамположительных микроорганизмов.

Атрибутивная летальность при инфекционных осложнениях, этиологическими агентами которых являются *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, составляет 40 % [3, 5]. Лечение инфекций, вызываемых *A. Baumannii*, сопровождается некоторыми сложностями, поскольку данный микроорганизм обладает множественной природной резистентностью в отношении большинства антибиотиков. Препаратами выбора в большинстве случаев являются карбапенемы, хотя в 11 % наблюдений встречаются штаммы, устойчивые к воздействию препаратов данной группы [11]. Достижение клинического эффекта возможно также при назначении группы защищенных пенициллинов, цефоперазона/сульбактама [11].

Отмечен неуклонный рост числа резистентных штаммов *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам, обладающим антисинегнойной активностью. При этом *P. aeruginosa* имеет множественные механизмы резистентности [12]. Устойчивость синегнойной палочки формируется достаточно быстро на этапе проведения 1-й линии антимикробной терапии.

В многоцентровом исследовании MYSTIC, опубликованном в 2003 г., было изучено 107 штаммов *P. aeruginosa*, полученных от больных, находящихся в ОРИТ. В исследовании приняли участие 33 медицинских центра, расположенные в различных европейских странах. Доля резистентных к антимикробным препаратам штаммов *P. aeruginosa* составила: к амикацину — 18,7, цефепиму — 49,5, имипенему — 44,9, меропенему — 29,1, пиперациллину/тазобактаму — 57,9 % [6]. G. Bonfiglio et al. исследовали 615 штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от больных в ОРИТ в Швейцарии. Резистентность к амикацину составляла 20,4, цефтазидиму — 26,6, ципрофлоксацину — 44,2, пиперациллину/тазобактаму — 7,6, имипенему — 35,9 % [11]. Резистентность синегнойной палочки к препаратам группы карбапенемов связана с выработкой β -лактамаз класса В (металлоэнзимы).

Среди бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* и др.) наибольшую проблему представляют штаммы, вырабатывающие β -лактамазы расширенного спектра действия (*ESBL*). По данным американских авторов, если этиологическим агентом инфекции нижних дыхательных путей являются бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, то в 44 % случаев — это штаммы, вырабатывающие *ESBL* [6]. В онкологическом научном центре около 25 % штаммов, выделенных из патологических материалов торакоабдоминальных больных (мокрота, бронхиальный секрет), вырабатывают β -лактамазы расширенного спектра действия. Несмотря на то что некоторые исследователи указывают на возможность проведения терапии це-

фалоспоринами IV поколения при инфекциях, вызванных *ESBL* [13], препаратами выбора, по мнению большинства из них, служат карбапенемы, назначение которых является оправданным и может способствовать сокращению вероятности возникновения неудач при лечении тяжелых инфекций.

Среди грамположительных микроорганизмов наибольшую значимость представляет *S. aureus*. Пациент сам может являться носителем золотистого стафилококка на слизистой полости носа (назальное носительство), ротоглотки, коже подмышечных, паховых областей. В определенных ситуациях (послеоперационный период, наличие фебрильной нейтропении и др.), когда иммунная защита значительно снижена и высок риск развития инфекционных осложнений, возбудителем инфекции, как правило, становится именно *S. aureus*. Особого внимания заслуживают метициллин-резистентные золотистые стафилококки (*MRSA*), т. е. стафилококки, устойчивые к метициллину [14]. В случае если этиологическим агентом инфекции является штамм *MRSA*, терапия пенициллинами, цефалоспоринами, карбапенемами неэффективна. В данной ситуации возможно назначение только гликопептидов (ванкомицин и др.) либо оксазолидинонов [15]. Летальность при наличии инфекции нижних дыхательных путей, вызванной *MRSA*, может достигать 28 % [6]. По данным американских авторов, 52 % золотистых стафилококков, выделенных от больных в отделении реанимации, являются *MRSA* [6]. Устойчивости золотистого стафилококка в процессе проведения терапии не установлено. Штаммы *MRSA* передаются контактным путем от носителей (пациенты, медицинский персонал) вследствие несоблюдения правил асептики и антисептики. Для ограничения распространения *MRSA* в клинике необходимо строго следовать правилам госпитальной гигиены. Пациенты с инфекционными осложнениями, вызванными *MRSA*, должны быть изолированы. Необходимо выявление назальных носителей *MRSA* (среди больных и медицинского персонала) и осуществление санации слизистой полости носа (мупиоцин).

Среди энтерококков наибольшего внимания заслуживают штаммы, устойчивые к ванкомицину (*VRE*). Пациентам, имеющим инфекцию *VRE*, показана терапия препаратами группы оксазолидинонов (линезолид) [15].

Ранняя диагностика инфекционных осложнений у больных РЛ, назначение адекватных схем антибиотикопрофилактики и терапии способствуют снижению уровня летальности от инфекции у данной категории пациентов и расширению возможностей проведения им специфического противоопухолевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году. В кн.: Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002; с. 85–106.
2. Textbook of febrile neutropenia. Rolston K.V.I., Rubenstein E.B. eds. London: Martin Dunitz, 2001.
3. Greene J.N. Infections in cancer patients. NY: Marcel Dekker, 2004.
4. Zeitani J., Penta de Peppo A., De Paulis R., et al. Benefit of partial right-bilateral internal thoracic artery harvesting in patients at risk of sternal wound complications. *Ann Thorac Surg* 2006;81(1):139–43.
5. Glauser M.P., Pizzo P.A. Management of infections in immunocompromised patients. London: WB Saunders, 2000.
6. Baughman R.P., Morrow E.E. Contemporary diagnosis and management of nosocomial pneumonias. 2nd ed. Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co., 2005.
7. Manual of clinical microbiology, 8th ed. Murray P.R., Tenover F.C., Tenover J.C. et al (eds). Washington, D.C.: ASM Press, 2003.
8. Nan D.N., Fernandez-Ayala M., Farinas-Alvarez C., et al. Nosocomial infection after lung surgery: incidence and risk factors. *Chest* 2005;128:2647–52.
9. Инфекции в онкологии. Под ред. М.И. Давыдова, Н.В. Дмитриевой. М.: Практическая медицина, 2009.
10. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2010.
11. Bergen G.A., Shelhamer J.H. Pulmonary infiltrates in the cancer patient. New approaches to an old problem. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:297–325.
12. Lister P.D., Wolter D.J., Hanson N.D. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev* 2009;22(4):582–610.
13. Wiener J., Quinn J.P., Bradford P.A., et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA* 1999;281:517–23.
14. Wunderink R.G., Rello J., Cammarata S.K., et al. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124(5):1789–97.
15. Антимикробные препараты и стандарты лечения инфекционных осложнений у онкологических больных. Под ред. Н.В. Дмитриевой. М.: Практическая медицина, 2011.