

ГРИБКОВАЯ ПНЕВМОНИЯ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

А. Салтанов, член-корреспондент РАМН, профессор,
А. Сотников, кандидат медицинских наук
 РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва
E-mail: abc@mail.ru

Изучена частота возникновения грибковой инфекции у детей (n=77) с онкологическими заболеваниями после полихимиотерапии (ПХТ). На развитие грибковой инфекции значительное влияние оказывают многократные курсы высокодозной ПХТ, антибактериальной терапии, длительные периоды аплазии костного мозга, нередко вынужденное применение кортикостероидов, возможно, несвоевременная диагностика инфекции. Лечение грибковой инфекции у больных онкологическими заболеваниями – серьезная проблема, особенно при фебрильной нейтропении, а летальность значительна – до 60%.

Ключевые слова: грибковая пневмония, дыхательная недостаточность, противогрибковая терапия, онкологические заболевания.

У больных с гемобластомами инфекционные осложнения, в том числе – грибковая инфекция, являются главной причиной летальности [1]. К факторам, способствующим развитию грибковой инфекции, относят длительное применение антибактериальных препаратов, снижение иммунитета, применение кортикостероидов, длительное использование центральных венозных катетеров, длительную нейтропению после полихимиотерапии (ПХТ) [4]. Частота грибковой инфекции у таких больных достигает 20% [2], по другим данным – 70%, а летальность приближается к 40% [3].

Причинами высокой летальности являются трудность ранней диагностики грибковой инфекции, невысокая эффективность терапии генерализованных процессов. Число используемых в лечебной практике противомикотических препаратов невелико, и все они имеют те или иные недостатки (токсичность, узкий спектр действия, высокая стоимость).

В течение многих лет изучается возможность профилактического использования противогрибковых препаратов у пациентов с высоким риском развития грибковой инфекции.

Грибковую инфекцию у детей с онкологическими заболеваниями после ПХТ вызывают в основном грибы рода *Candida*, наиболее часто – *C. albicans*. Смертность при инвазивных кандидозах достигает 60% [5].

Существенную роль в развитии грибковой инфекции играет *Aspergillus* spp. Этот инфекционный агент является одной из причин смерти больных с нейтропенией и чаще всего высевается у больных с длительной нейтропенией, получавших глюкокортикоиды или другие препараты, способствующие иммуносупрессии, а также при хронической реакции «трансплантат против хозяина» [6]. За возникновение инвазивных аспергиллезов чаще всего ответственны *Aspergillus fumigatus* и *A. flavus* [7].

В профилактике аспергиллезов высокоэффективны воздушные фильтры, предотвращающие попадание грибов из окружающей среды к больному. Лекарственная профилак-

тика не общепринята. Использование интраназального амфотерицина В уменьшает колонизацию слизистой носа, но не влияет на частоту инвазивных аспергиллезов.

Препаратом, оказывающим противоаспергиллезное действие, является итраконазол. Препарат эффективно воздействует как на представители рода *Aspergillus*, так и на грибы рода *Candida*. Появление раствора итраконазола значительно увеличивает биодоступность препарата; его можно использовать для первичной и вторичной профилактики аспергиллеза, кандидозов. В рандомизированном двойном слепом исследовании, проведенном в 1999–2000 гг., сравнивали эффективность перорального применения амфотерицина В и эмульсии итраконазола. Было показано, что в группе больных, получавших итраконазол, частота инвазивных микозов, использования системных противогрибковых препаратов, а также летальность были ниже, чем в группе пациентов, получавших амфотерицин В [8].

Aspergillus spp. – «вездесущие» грибы, споры которых могут попадать в дыхательные пути и вызывать опасные для жизни инфекции, преимущественно у людей с иммунодефицитом. *Aspergillus* spp. часто выделяют из почвы, воздуха помещений, включая больницы. Болезни легких, вызываемые *Aspergillus* spp., представлены целым спектром клинических синдромов [9]. Инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ) возникает преимущественно у иммунокомпрометированных пациентов. В число главных факторов риска развития ИАЛ входят нейтропения, пересадка гемопоэтических стволовых клеток, длительная и высокодозная кортикостероидная терапия, гемобластоzy, цитотоксическая терапия [10].

Аспергиллезная пневмония может протекать под маской тяжелой бактериальной пневмонии, рака либо гангрены легкого [11].

К группе больных, у которых высок риск развития инфекций, вызванных грибами рода *Candida*, и которым необходимо профилактическое назначение антимикотиков, относятся пациенты с длительной, глубокой нейтропенией ($<0,1 \cdot 10^9/\text{л}$) и после трансплантации гемопоэтических клеток [1].

Нами оценена эффективность противогрибковых препаратов у детей, перенесших ПХТ. В рамках работы по результатам микробиологических исследований проанализирована частота грибковой инфекции у детей с онкологическими заболеваниями после лечения (46 мальчиков и 31 девочка; медиана возраста – 5 лет).

При снижении количества лейкоцитов до уровня $<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ больных переводили в боксированные палаты, где максимально соблюдался стерильный режим. На время нейтропении из рациона больных исключали фрукты, овощи, молочные продукты.

При возникновении фебрильной нейтропении проводили эмпирическую антибактериальную терапию (АБТ), выполняли бактериологическое исследование крови, рентгенографию или компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки. 1-я линия АБТ была представлена цефепимом или цефтазидимом. Цефепим применяли по 50 мг/кг каждые 12 ч, у больных с нейтропенической лихорадкой – каждые 8 ч; доза цефтазидима составляла 50–100 мг/кг/сут. Нередко использовали комбинацию с амикацином в дозе 15 мг/кг/сут. При сохранении признаков инфекции или ее рецидивах терапию модифицировали в соответствии с данными микробиологического исследования. С профилактической целью назначали противогрибковую терапию флюконазолом.

В случаях отсутствия микробиологического подтверждения инфекции к терапии эмпирически добавляли ван-

комицин по 40 мг/кг каждые 6–8 ч. При неэффективности модифицированной терапии, а также в случае выявления микробиологических признаков грибковой инфекции АБТ дополняли каспофунгином (в 1-е сутки – 70 мг/м², в последующие – 50 мг/м²) или вориконазолом – 6 мг/кг/сут каждые 12 ч в 1-е сутки, в последующем – 4 мг/кг/сут каждые 12 ч. При неэффективности такой модифицированной терапии АБТ заменяли карбопенемами в сочетании с линезолидом; при микробиологических признаках грибковой инфекции к АБТ добавляли каспофунгин и (или) вориконазол, в некоторых случаях – амфотерицин В.

Для статистической обработки данных использовали программный пакет Statistica 6 и Биостат 2008. Сравнение данных проводилось по критериям Манна–Уитни. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$. Данные указываются с 95% доверительным интервалом.

У всех больных ($n=77$), профилактически получавших АБТ и противогрибковую терапию, развилась фебрильная нейтропения. Нормализации температуры и исчезновения клинических признаков инфекции не было отмечено ни у одного пациента; у всех в последующем потребовалась модификация терапии.

У 30 пациентов отмечена клинически документированная инфекция. У них же пневмония была подтверждена рентгенологически либо по данным КТ легких; у 7 больных она сопровождалась глубоким стоматитом, у 13 – мукозитом, у 3 – энтероколитом, у 4 отмечено сочетание мукозита и энтероколита, у 3 – стоматита и энтероколита. Бактериальный характер поражения легких выявлен у 5 детей, грибковый – у 18, сочетание бактериального поражения с грибковой инвазией – у 4 и с цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией – у 3 (рис. 1). При микробиологическом исследовании мокроты больных пневмонией у 10 детей определены грибы рода *C. albicans*, у 7 – *Aspergillus* spp., у остальных – сочетанная инфекция, в том числе бактериальная с вирусной. Всего грибковая инфекция диагностирована у 22 (73,3%) детей (рис. 2).

Флюконазол с целью профилактики грибковой инфекции получали все больные пневмонией. Фебрильная нейтропения на этапах лечения отмечалась во всех случаях. АБТ 1-й линии не была эффективной, возникли повторные эпизоды фебрильной нейтропии; модификация АБТ оказалась неэффективной.

Состояние пациентов ухудшалось. Учитывая стремительно нарастающую клинику дыхательной недостаточности, АБТ и противогрибковую терапию меняли. Все пациенты получали карбопенеми в сочетании с ванкомицином либо линезолидом. Вориконазол был назначен 22 больным. Фебрильная нейтропения отмечалась у 9 детей, эффект от АБТ

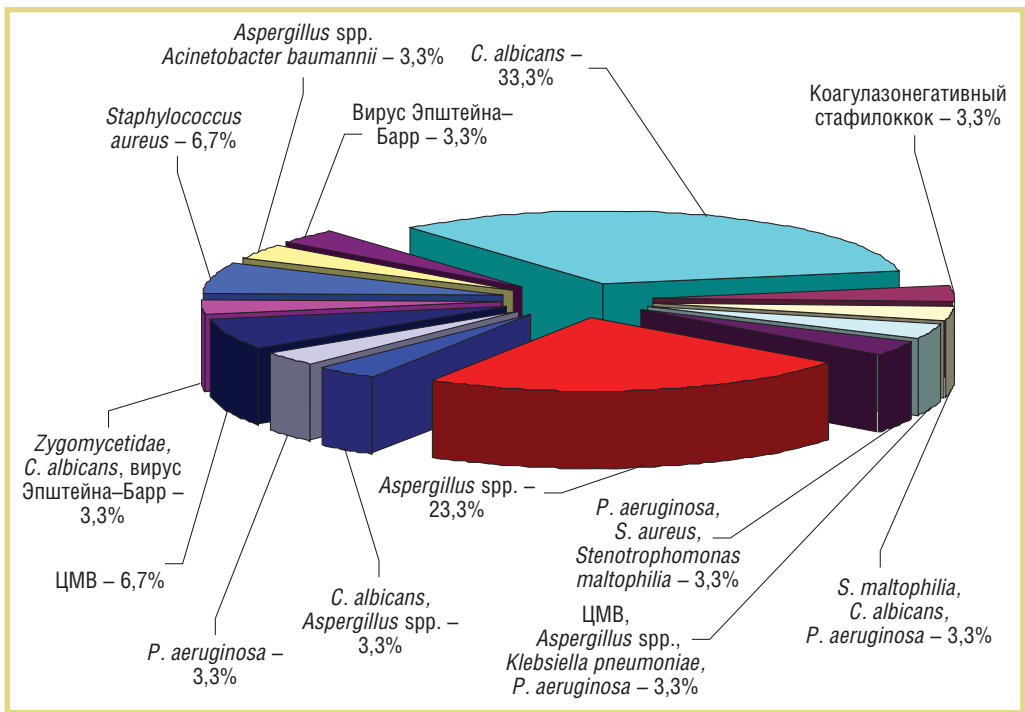


Рис. 1. Возбудители инфекции по данным микробиологических исследований

1-й линии – у 9. В 13 случаях возникли повторные эпизоды фебрильной нейтропии, при которых модификация антибактериальной терапии оказалась неэффективной. В дальнейшем ухудшение состояния привело к смерти 9 пациентов.

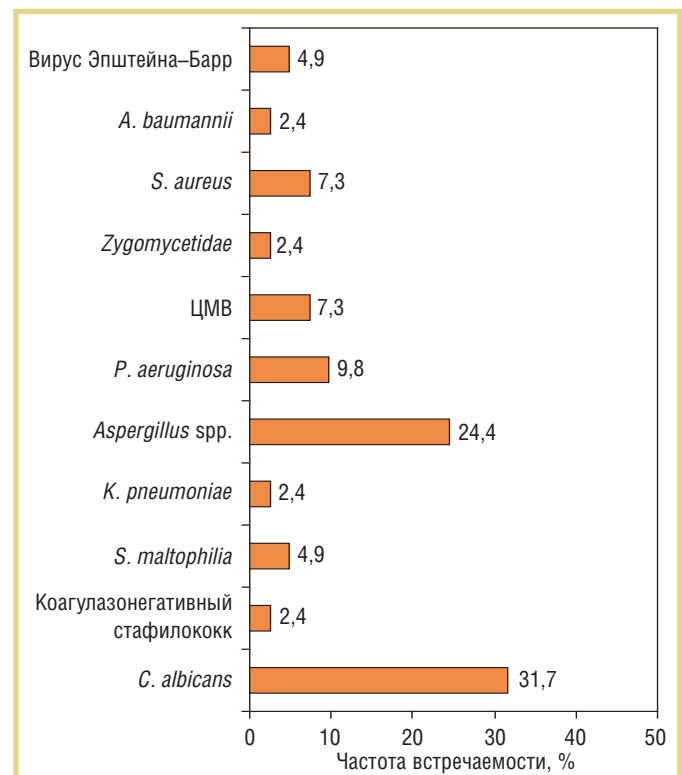


Рис. 2. Частота встречаемости микробной флоры, выявленной у больных пневмониями

Каспофунгин получали 8 пациентов в сочетании с модифицированной АБТ. У 5 наблюдалось ухудшение состояния, проявлявшееся как клинически, так рентгенологически и в дальнейшем приведшее к смерти 3 пациентов.

У 6 больных с неэффективной терапией микробиологическое исследование выявило сохраняющуюся грибковую инфекцию, в связи с чем проводилась сочетанная терапия каспофунгином и вориконазолом. Амфотерицин В был назначен всем этим пациентам. В 2 случаях он оказался неэффективным, и, несмотря на продолжение лечения, состояние пациентов ухудшалось и наступил летальный исход.

Все 3 препарата хорошо переносились. Из побочных действий отмечалась умеренная тошнота, у 4 больных, получавших вориконазол, отмены препарата не потребовалось.

Таким образом, выявлена значительная роль грибковой инфекции в развитии пневмонии у онкологических больных. Развитие грибковой инфекции связано с высокодозными курсами ПХТ, неоднократными курсами АБТ, длительными периодами аплазии костного мозга, нередко — с вынужденным применением кортикостероидов и, возможно, с несвоевременной диагностикой инфекции.

Литература

1. Fauci A., Braunwald E., Isselbacher K. et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. / New York, NY: McGraw-Hill, Inc., 2008.
2. Richardson M., Warnock D. Fungal Infection Diagnosis and Management, 3rd ed. / Blackwell Publishing Ltd, 2003.
3. Mandell G., Bennett J., Dolin R. Principles and Practices of Infectious Diseases. 7th ed. / New York, NY: Churchill Livingstone, 2009.

4. Cornistein W., Mora A., Orellana N. et al. Candida: Epidemiology and risk factors for non-albicans species // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* – 2013; 31 (6): 380–4.

5. Sampaio-Camargo T., Marra A., Silva C. et al. Secular trends of candidemia in a tertiary care hospital // *Am. J. Infect. Control.* – 2010; 38 (7): 546–51.

6. Davidson C., Treacher D. *Respiratory Critical Care* / London, Arnold, 2002.

7. Gazzoni F., Hochhegger B., Severo L. et al. Aspergillus fumigatus fungus ball in the native lung after single lung transplantation // *J. Bras. Pneumol.* – 2013; 39 (3).

8. Adroque H., Tobin M. *Respiratory failure* / Cambridge (USA), Blackwell Science, 1997.

9. Zmeili O., Soubani A. Pulmonary aspergillosis: a clinical update Division of Pulmonary, Allergy, Critical Care and Sleep, Wayne State University School of Medicine Detroit // *USA Q. J. Med.* – 2007; 100: 317–34.

10. Segal B., Walsh T. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006; 173: 707–17.

11. Винокурова И.О. Дифференциальная диагностика аспергиллезной пневмонии по данным клинико-лабораторно-рентгенологического исследования // *Всерос. междисц. мед. журн.* – 2011; 3–4: 44–7.

MYCOTIC PNEUMONIA IN CHILDREN AFTER POLYCHEMOTHERAPY

*Professor A. Saltanov, Correspondent Member of the Russian Academy of Medical Sciences; A. Sotnikov, Candidate of Medical Sciences
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow*

The incidence of mycotic infection was studied in 77 children with cancers after polychemotherapy (PCT). Multiple courses of high-dose PCT, antibacterial therapy, long-term bone marrow aplasia, frequent forced corticosteroid use and, possibly, untimely diagnosis of the infection have a considerable impact on the development of mycotic infection. To treat the latter in cancer patients is a serious problem particularly in febrile neutropenia and the mortality rates are significant (up to 60%).

Key words: mycotic pneumonia, respiratory failure, antimycotic therapy, cancers.