

## Л. А. Пересада ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ ИНВАЗИВНЫЙ МИКОЗ НА ФОНЕ АГРАНУЛОЦИТОЗА — СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Украинская детская специализированная больница "ОХМАТДЕТ", г. Киев

В последние два десятилетия существенно возросла частота инвазивных грибковых инфекций, о чем свидетельствуют данные, получаемые при аутопсии [1, 2].

У лиц без тяжелых заболеваний и ослабления иммунитета грибковая инфекция встречается чаще всего в виде локализованного кожного поражения, в большинстве случаев хорошо поддается терапии и не угрожает жизни. В противовес этому, системные микозы представляют большую диагностическую и терапевтическую проблему у иммуноослабленных пациентов и всегда являются жизнеугрожающими. Несмотря на применение противогрибковых препаратов, летальность при кандидемии составляет более 50 %, при инвазивном аспергиллезе — более 80 %, при криптококкозе — 30-40 % [2, 3].

Основные факторы риска развития инвазивного микоза: длительная кортикостероидная терапия, применение иммунодепрессантов после аллогенной трансплантации костного мозга или органной трансплантации, наличие болезни "трансплантант против хозяина", интенсивная антинеопластическая химиотерапия, вызывающая длительную и глубокую нейтропению, апластическая анемия, СПИД [1-4].

Кандидоз относится к наиболее частым микозам. До недавнего времени основным этиологическим патогеном в клинике при инвазивном кандидозе были грибы рода *C. albicans*. Сейчас на их долю приходится менее 50 % случаев, чаще выявляются иные кандиды: *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. pseudotropicalis*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis* [1].

При длительности нейтропении от 1 до 20 дней вероятность развития инвазивной кандидозной инфекции не превышает 20 %, от 21 до 40 дней — 40 %, а при нейтропении от 40 дней и более она достигает 60 % [4]. Другой, не менее важный, предрасполагающий фактор в развитии инвазивного кандидоза при нейтропении — это колонизация грибами слизистых, что является распространенным явлением [1].

Аспергиллез является второй по частоте микотической инфекцией. В большинстве случаев (более 90 %) вызывается грибами *Aspergillus fumigatus*. Входными воротами для аспергилл чаще всего являются верхние дыхательные пути. Частоту аспергиллеза в клинике определяет уровень контаминации плесневыми грибами воздуха в стационаре [1, 5].

Различия в частоте заболеваемости инвазивным аспергиллезом у разных категорий больных вызваны разной интенсивностью иммуносупрессивной (в том числе кортикостероидной) терапии. Сочетание длительной нейтропении с интенсивной медикаментозной иммуносупрессией является особо неблагоприятным условием.

Агранулоцитоз приводит к тому, что грибковые возбудители, попав во внутреннюю среду, получают возможность беспрепятственно размножаться, формировать локальный очаг и распространяться в организме. При вы-

раженной продолжительной нейтропении (менее  $0,1 \times 10^9$ /л более 10 дней) существует большая вероятность развития тяжелой диссеминированной грибковой инфекции [5].

Инвазивный аспергиллез без лечения всегда завершается летально. У пациентов группы высокого риска антимикотическая терапия также далеко не всегда успешна. Эффективность терапии оказывается различной у разных групп пациентов. Успех лечения инвазивного микоза зависит от состояния основного заболевания, а также локализации и распространенности грибкового поражения.

Вовлечение легочной ткани при аспергиллезе происходит примерно в 90 % случаев.

На первых этапах у 25—33 % больных с нейтропенией инвазивный легочный аспергиллез протекает без симптомов, и признаки имеющейся инфекции появляются лишь при прогрессировании микоза. Наиболее ранним симптомом является кашель, который вначале бывает сухим, и лихорадка, затем возможно появление болей в грудной клетке, одышки, кровохарканья. При терапии глюкокортикоидами лихорадки может не быть совсем, и боль в грудной клетке также может быть минимальной [1].

Рентгенологическая картина легких при инвазивном аспергиллезе неспецифична. На рентгенограммах изменения могут быть от отдельных, очаговых теней до инфильтратов или образования полостей. Значительно большей специфичностью обладает компьютерная томография высокого разрешения. При этом исследовании можно обнаружить небольшие нодулярные образования и/или треугольной формы инфильтраты, обращенные основанием к плевре и окруженные зоной просветления по периферии. При прогрессировании заболевания в нодулярных очагах могут образовываться полости и появляться симптом "серпа", подобное часто происходит при восстановлении гранулоцитов. Обнаружение зоны просветления ("ореол") около очага или симптома "серпа" относится к признакам, высокоспецифичным для инвазивного аспергиллеза легких [6, 7].

Инвазия кожи аспергиллами может быть первичным процессом, а может быть и следствием гематогенной диссеминации. Вначале появляется эритема, которая быстро увеличивается в размерах, сопровождается болью, далее центр очага от красного становится пурпурным, а затем формируется сухой некроз черного цвета, который может также изъязвляться [1, 3].

Доказанной инвазивная аспергиллезная инфекция считается при положительном результате гистологического исследования, либо при позитивной культуре, полученной методом бронхоальвеолярного лаважа, либо при фунгемии и наличии соответствующей клинической симптоматики [1-5].

### Клинический случай

Пациентка К., 3-х лет, поступила в отделение онкогематологии УДСБ "ОХМАТДЕТ" 11.11.2004 г. в тяжелом состоянии по переводу из Хмельницкой областной больницы. Тяжесть была обусловлена гипертермией до 39°,

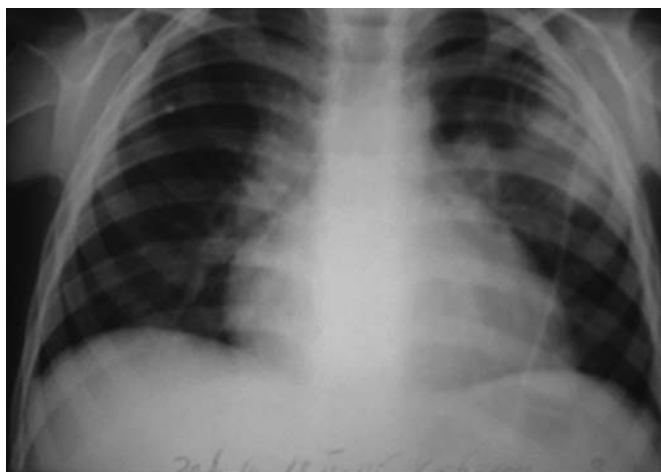


Рис. 1. Рентгенограмма легких

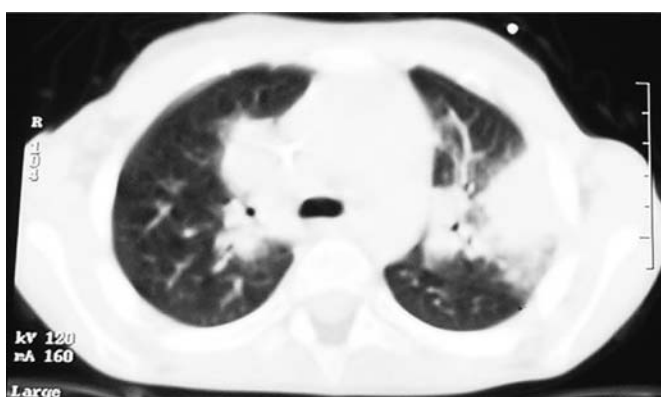


Рис. 2. Компьютерная томограмма высокого разрешения

геморрагическим (кровоизлияния на коже и слизистых, носовое кровотечение) и анемическим синдромами.

В анализе крови при поступлении лейкоциты  $1,1 \times 10^9$  /л (лимфоциты — 95 %, моноциты — 5 %), эритроциты  $1,7 \times 10^{12}$  /л, Hb 54 г/л, тромбоциты  $12 \times 10^9$  /л, ретикулоциты 0,1 %.

На основании данных клинической картины, повторных исследований периферической крови и костного мозга, гистологического исследования трепанобиоптата подвздошной кости был выставлен диагноз: приобретенная апластическая анемия, сверхтяжелая форма.

После стабилизации состояния девочке был проведен в полном объеме курс иммуносупрессивной терапии, включающий антитимоцитарный глобулин ATGAM, метилпреднизолон 1 мг/кг в течение 3-х недель (для предупреждения развития сывороточной болезни на фоне антитимоцитарного глобулина), циклоспорин А (сандиммун) — 5 мг/кг/сут (с еженедельным контролем его уровня в крови), а также, учитывая тяжесть аплазии кроветворения, использовался гранулоцитарный колониестимулирующий фактор нейпоген — 5 мкг/кг в течение 30 дней. Так как эффекта не было, сохранялся фебрильный агранулоцитоз, после 30-го дня лечения вводился колониестимулирующий фактор гранулоцитов в дозе 10 мкг/кг в течение 48 дней. Уровень циклоспорина А в крови за период наблюдения варьировал в пределах 152–225 нг/мл (что является терапевтическим).

Успеха от проводимой иммуносупрессивной терапии достигнуто не было, пациентка сохраняла трансфузион-

ную зависимость, гранулоциты в крови не регистрировались. Трансфузии одногруппной эритроцитарной массы проводились с частотой 1 раз в неделю (при уровне Hb менее 60 г/л), тромбоцитарного концентрата — 1–2 раза в неделю (при уровне тромбоцитов менее  $10 \times 10^9$  /л). Со 2-го месяца терапии циклоспорином А у пациентки имела место стойкая гипертензия, трудно поддающаяся коррекции.

На протяжении периода наблюдения (декабрь 2004 г. — февраль 2005 г.) отмечался стойкий фебрилитет (2–4 раза в сутки) с эпизодами документированных очагов инфекции и без них. При бактериологическом исследовании материала слизистой миндалин и из мочи двукратно получен рост *P. aeruginosa* (декабрь 2004 г.), при дальнейшем мониторинге (1 раз в 7–10 дней) — преобладание кокковой флоры и грибов рода *Candida* на слизистой носа, ротовой полости; моча санирована.

За весь период наблюдения для системной комбинированной антибактериальной терапии были использованы препараты: аугментин, нетромицин, фортум, меронем, ципрофлоксацин, ванкомицин, таргоцид, линкомицин, максипим, линезолид, амикин, метрагил, фосмицин, тиенам, далацин, рифампицин, а также противогрибковые препараты флюконазол, амфотерицин В, однако стойкой нормализации температуры не было.

В начале февраля 2005 г. у ребенка под правым глазом образовалась папула, после расчеса — экскориация. Несмотря на проводимую системную и местную терапию, в течение нескольких дней наблюдалось нарастание инфильтрации верхнего и нижнего век справа, мягких тканей щеки, далее в короткий срок отмечалось формирование прогрессирующего сухого некроза щеки с распространением процесса на мягкие ткани орбиты, правой гайморовой пазухи (по результатам МРТ головы). По совокупности данных был выставлен диагноз: инвазивный микоз (аспергиллез?) мягких тканей лица. Девочка многократно была консультирована хирургом, офтальмологом.

01.03.05 г. в отделении хирургии проведено после подготовки оперативное вмешательство — некротомия с целью ограничения распространения некротического процесса (рис. 1).

По данным бактериологического исследования из раны лица — рост грибов рода *Candida* 3-х видов (*C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. albicans*), анаэробной флоры (*Bacteroides fragilis*), далее 31.03.05 г. зарегистрирована анаэробная бактериемия.

Пациентка получала системную антимикотическую терапию — в/в амфотерицин В (фунгизон) в дозе 1,5 мг/кг, затем, в связи с появившимися на этом фоне признаками токсичности препарата, доза снижена до 1 мг/кг (общим курсом 26 дней). Однако прогрессирующие явления нефропатии, а именно — повышение уровня креатинина в сыворотке, нарастание изменений в анализах мочи, не позволили длительное использование препарата. Учитывая тяжесть состояния ребенка, обусловленную грибковой инфекцией на фоне агранулоцитоза, далее в качестве противогрибковой терапии использовались итраконазол 10 мг/кг per os в комбинации с амбизомом 5 мг/кг в/в в течение 14 дней, далее итраконазол в сочетании с кансидасом 50 мг/м<sup>2</sup> в/в 28 дней.

Непосредственно перед оперативным вмешательством и после него помимо системных противогрибковых препаратов в терапию был включен также метод гранулоцитарных трансфузий № 10 (через день) от одногруппного

по АВО донора. Для подготовки к процедуре гранулоцитофереза донору вводился за 14 часов в/м дексаметазон 8 мг и п/к гранулоцитарный колониестимулирующий фактор нейпоген 300 мкг [8, 9]. Осложнений при введении гранулоцитарного концентрата у пациентки не было. Уровень лейкоцитов в крови ребенка повысился после первой трансфузии с  $0,3 \times 10^9$  до  $2,8 \times 10^9$  /л, после последующих уровень более чем  $1,1 \times 10^9$  /л не зарегистрирован.

18.04.05г. у ребенка на фоне сохраняющегося фебрилитета и продолжающейся системной антибактериальной и противогрибковой терапии появились жалобы на сухой кашель. Частота дыхания 24 в мин, признаков дыхательной недостаточности не было, физикально в легких определялась зона ослабления дыхания слева в аксиллярной области. Изменения, выявленные на рентгенограмме от 18.04.05г., представлены на рис. 1.

При проведении компьютерной томографии высоко-го разрешения 19.04. обнаружены нодулярные инфильтраты в верхней доле правого легкого до 0,6 см, в левом легком треугольной формы прилежащий основанием к плевре инфильтрат максимальным размером до 6,8 см (рис. 2).

Учитывая анамнез заболевания, ситуация расценена как инвазивный легочный аспергиллез.

Измерение С-реактивного протеина в сыворотке проводилось два раза в неделю в течение 3-х недель. Отмечалось нарастание его уровня от 10,9 до 20,3 мг/дл., что также свидетельствовало в пользу прогрессии грибковой инфекции [10].

Несмотря на проводимое лечение, состояние девочки в течение последующих 2-х недель прогрессивно ухудшалось за счет системного микоза, сепсиса, развития кардиоваскулярного синдрома, а именно трудно купируемой артериальной гипертензии с цефалгиями и сердечной недостаточности на фоне ишемии миокарда. Летальный исход наступил в результате полиорганной недостаточности при полной аплазии кроветворения.

По данным аутопсии был подтвержден инвазивный аспергиллез мягких тканей лица и легких.

## ВЫВОДЫ

Прогноз при системных грибковых инфекциях у пациентов с агранулоцитозом, который является проявлением основного заболевания либо индуцированный химиотерапией, неблагоприятный. Помимо продолжительной антимикотической терапии шанс на излечение дает только восстановление в максимально короткий срок собственных нейтрофилов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клясова Г. А. Инвазивные микозы в онкогематологии: современное состояние проблемы // Современная онкология — 2001 — № 3 — С. 21–24.
2. Kappstein J., Cremer J., Bodey G. Opportunistische Pilzinfektionen // Medco Verlagsgesellschaft — Munchen, 1998 — S. 4–11.
3. Steinmetz H. T., Cornely O. A. Pilzinfektionen bei neutropenischen Patienten // Mykosen — 2001. — № 1 — S. 2–15.
4. Groll A. H., Ritter J. Diagnosis and management of fungal infections in pediatric cancer patients // Klin. Padiatr. — 2005 — № 217, Vol. 1. — P. 37–66.
5. Ruhnke M. Pilzinfektionen bei abwehrgeschwachten Patienten // Onkologie — 1999 — №5 — S. 712–733.
6. Horger M., Hebart H., Einsele H. et al. Initial CT manifestations of invasive pulmonary aspergillosis in non-HIV immunocompromised patients: association with patient outcome? // Eur. J. Radiol. — 2005 — № 55, Vol. 3. — P. 437–444.
7. Horger M., Einsele H., Schumacher U. et al. Invasive pulmonary aspergillosis: frequency and meaning of the "hypodense sign" on unenhanced CT // Br. J. Radiol. — 2005 — № 78. — P. 697–703.
8. Catalano L., Fontana R., Scarpato N. et al. Combined treatment with amphotericin B and granulocyte transfusion from G-CSF-stimulated donors in an aplastic patient with invasive aspergillosis undergoing bone marrow transplantation // Haematologica. — 1997. — № 82, Vol. 1. — P. 71–72.
9. Kikuta A., Ohto H., Nemoto K. Therapeutic transfusions of granulocytes collected by simple bag method for children with cancer and neutropenic infections: results of a single-centre pilot study // Vox. Sang. — 2006. — № 91, Vol. 1. — P. 70–76.
10. Grigul L., Pulver N., Goudeva L. et al. G-CSF mobilised granulocyte transfusions in 32 paediatric patients with neutropenic sepsis // Support. Care Cancer — 2006, Apr. 19.
11. Offidani M., Corvatta L., Malerba L. et al. Diagnostic value of C-reactive protein in discriminating fungal from non-fungal pulmonary infiltrates in patients with hematologic malignancies // Support. Care Cancer. — 2006, Feb. 15.