

АСПЕРГИЛЬОЗНІ ПНЕВМОНІЇ У ХВОРИХ НА ФОНІ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КРОВІ: СУЧАСНА ДІАГНОСТИКА ТА ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

(м. Дніпропетровськ)

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи «Визначення особливостей перебігу захворювань бронхо-легеневої системи (хронічного бронхіту, бронхіальної астми, пневмонії) у віковому аспекті та розробка схем комплексної профілактики та лікування», затверджена МОЗ України (№ державної реєстрації 0199V002120, шифр ІН. 09. 99).

Вступ. Хіміотерапевтичне лікування поряд з променевими та хірургічними методами є провідним серед лікувальних заходів щодо онкогематологічних захворювань. Удосконалення цих підходів іде по шляху використання високодозної поліхіміотерапії (ВПХТ). При цьому, використовується максимальна пошкоджуюча дія хіміотерапевтичних препаратів на атипівні клітини, що підвищує результативність лікування хворих [3, 14, 19]. Але, цитостатична дія цих препаратів також направлена і на клітини попередники гемопоєзу, що призводить до небажаних результатів у вигляді панцитопенічного синдрому. Загрозою для життя хворих з онкогематологічними захворюваннями крові стає нейтропенія, яка вважається сьогодні фактором ризику виникнення інфекційних, в тому числі фатальних ускладнень [3, 5, 6, 18]. До інфекції також призводять і інші фактори: зниження клітинного та гуморального імунітету, глюкокортикостероїдні препарати, терапія супроводження з використанням антибактеріальних препаратів (АБП) широкого спектру дії, поява мультирезистентних штамів інфекційних агентів, порушення цілісності слизових оболонок (афтозні стоматити, геморагії), що неминуче супроводжується поширенням системних грибкових уражень [2, 3, 11, 12, 13, 19].

За останні роки особливо актуальною проблемою для хворих з порушеннями імунітету став інвазивний аспергильоз (ІА), який за даними різних авторів розвивається у 70% хворих з мікотичним ураженням [4, 6, 18, 20]. Відповідно дослідженням проведеним в США, важкі форми ІА діагностуються у 5-13% реципієнтів кісткового мозку та у 10-20% хворих на лейкози, що отримували інтенсивну хіміотерапію [20]. Інші дослідження доводять, що в цілому гриби *Aspergillus* друга за частотою причина госпітальних грибкових інфекцій і зустрічається

приблизно 5 на 100 000 населення. Найчастішим фатальним ускладненням аспергильозу стає пневмонія, частота якої в популяції недооцінюється і може бути знахідкою на аутопсії [20]. При цьому, навіть за умов своєчасно початого лікування летальність ІА становить від 20 до 37%, а у імуноскомпроментованих хворих (не СНІД) сягає 60% [20]. Інші дослідники доводять, що рівень смертності ще вище і становить у хворих в онкогематологічному стаціонарі на фоні нейтропенії від 45 до 80% [19].

Згідно критеріїв американського товариства по інфекційним хворобам та лікуванню аспергильозу визначення «інвазивний аспергильоз» (ІА) означає наявність «доведеного» або «вірогідного» діагнозу. І «доведений» і «вірогідний» діагнози включають клінічні прояви інфекції (симптоми захворювання, дані рентгенологічних досліджень, комп'ютерної томографії, тощо), фактори, що призводять до виникнення інфекції та позитивні результати мікробіологічних культуральних досліджень [6, 21]. Довести наявність ІА відповідно до цих критеріїв досить складно, особливо у хворих з порушеннями імунітету. Частіше клініцист має можливість визначити лише «можливий» діагноз ІА без визначення етіологічного агента.

Актуальність даної проблеми у хворих на фоні онкологічних захворювань крові пояснюється діагностичними труднощами та важкими клінічними проявами захворювання з несприятливими результатами [4, 17, 18]. Узв'язку з цим кількість досліджень, що до вирішення даної проблеми з часом зростає [4, 9, 15, 19, 20]. Публікації у вітчизняній літературі є досить поодинокі [9, 10, 12, 13]. Рекомендації гематологічних асоціацій, що до ІА та лікування аспергильозних пневмоній, засновані на міжнародному досвіді та проведені в зарубіжних країнах. Тому, увагу науковців привертає сьогодні питання своєчасної діагностики та лікування аспергильозної пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань крові.

Мета роботи – визначити розповсюдженість та частоту виникнення мікотичних уражень в онкогематологічному стаціонарі та вивчити особливості клінічної картини аспергильозної пневмонії для оптимізації лікувальної та профілактичної терапії у хворих з онкологічними захворюваннями крові.

Об'єкт і методи дослідження. Досліджено 176 випадків госпіталізацій 126 хворих на гострі лейкози, які отримували лікування відповідно стадії захворювання в гематологічному центрі КЗ «Дніпропетровської міської багатoproфільної клінічної лікарні №4 ДОР» на протязі 2012 року. Вік хворих – від 23 до 56 років. Серед досліджуваних 55 чоловіків та 71 жінка. Діагноз онкологічних захворювань крові було верифіковано згідно загальноприйнятим клінічним та морфологічним критеріям, що затверджені наказом МОЗ України № 647 від 30.07.2010 р. [7]. Діагноз пневмонії було верифіковано згідно наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» [8]. Діагностику інвазивного аспергильозу та аспергильозного ураження легень проводили у відповідності з міжнародними критеріями [6, 20]. Матеріалом для мікробіологічної діагностики грибів *Candida* та *Aspergillus* були: мокротиння, що отримане методом індукції мокротиння; рідина трахеобронхіального лаважа; сеча; отримана за допомогою катетера та венозна кров. [1]. Культуральне визначення грибів проводили на твердому диференціально-діагностичному поживному середовищі – агарі САБУРО. В різних розведеннях додавали 0,1 мл. досліджуваного матеріалу і за допомогою стерильного шпателя здійснювали засів газоном. Засіви проводили троєкратно у кожному розведенні, після чого визначались середні показники. Посіви інкубували у термостаті при температурі 37° на протязі 24 годин. Після добового інкубування підраховували колонії, що вирости. Проводили також комп'ютерну томографію легень (КТ), для виявлення специфічних рентгенологічних ознак, притаманних для аспергильозного ураження легень [6].

Результати досліджень та їх обговорення. В гематологічному центрі КЗ «Дніпропетровської міської багатoproфільної клінічної лікарні №4» ДОР» па протязі 2012 року було 176 випадків госпіталізації хворих на гострі лейкози для планового отримання лікування та у зв'язку з рецидивами захворювання. Середній вік хворих 39,5 років. Всі хворі отримували цитостатичне лікування відповідно стадії захворювання: індукція, консолідація, підтримка ремісії або рецидив. Курси ВПХТ проведені 5% хворих. Розподіл за нозологічними формами хворих групи дослідження наведений на **рисунку 1**.

Госпіталізацій з приводу гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ) було 82 випадки, з приводу гострого мієлобластного лейкозу (ГМЛ) – 73, гострого промієлоцитарного лейкозу (ГПЛ) – 6, гострого моноцитарного лейкозу (ГМЛ) – 7, інші види гострих лейкозів – 8 випадків.

На фоні програмного лікування хворі групи дослідження у 152 випадках госпіталізацій мали лейко- та нейтропенію різного ступеню, відповідно до критеріїв ВООЗ [3]. Розподіл хворих за ступенем тяжкості цитопенії, представлений в **таблиці 1**.

В групі дослідження у 12 випадках хворі групи дослідження мали цитопенічний синдром I ступеню, у

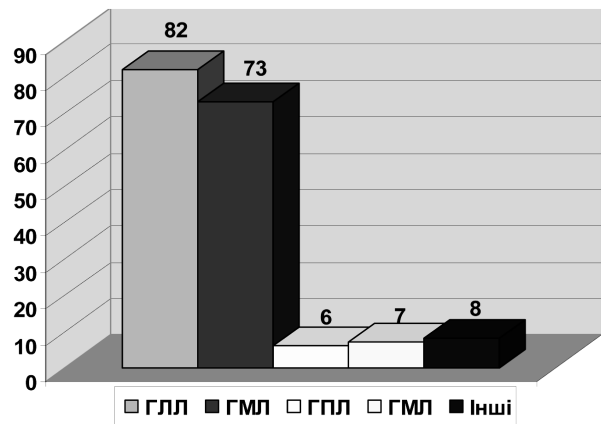


Рис. 1. Розподіл випадків госпіталізацій хворих групи дослідження за нозологічними формами.

Таблиця 1

Розподіл випадків госпіталізацій хворих на гострі лейкози групи дослідження за ступенем лейкопенії та нейтропенії відповідно до критеріїв ВООЗ

Ступінь лейкопенії	Кількість лейкоцитів в 1 мкл крові	Ступінь нейтропенії	Кількість нейтрофілів, в 1 мкл крові	Кількість випадків
I	3900 – 3000	I	2000 – 1500	12
II	2900 – 2000	II	1500 – 1000	15
III	1900 – 1000	III	1000 – 500	66
VI	< 1000	VI	< 500	59

15 випадках – цитопенічний синдром II ступеню, у 66 випадках – цитопенічний синдром III ступеню, у 59 випадках – цитопенічний синдром III ступеню. Отже, у 71,0% випадків госпіталізацій хворі групи дослідження, мали важкі клінічно виражені III та VI ступені лейко- та нейтропенії. Фактором ризику виникнення інфекційних ускладнень, і в першу чергу мікотичних, є не тільки стадія, а й термін нейтропенії. В групі дослідження тривалість нейтропенії становила: до 10 днів – в 17 випадках госпіталізацій (9,7%), більше 10 днів – в 159 випадках (90,3%). Лише в 19 випадках госпіталізацій, що склало 10,8%, хворі не мали мікотичних уражень на фоні профілактичного лікування антимікотичними препаратами. В цих випадках, клінічний перебіг цитопенічного синдрому характеризувався мінімальним I ступенем тяжкості нейтропенії, з досить коротким терміном – менше 10 днів.

В групі дослідження клінічно-лабораторне підтвердження мікотичного ураження було визначене в 144 випадках госпіталізацій, що склало 81,8%. Гриби роду *Candida* визначені в 132 випадках госпіталізацій, що склало 75,0%, гриби роду *Aspergillus* – в 12 випадках госпіталізацій, що склало 6,8%. Гриби роду *Candida* були визначені в мокротинні в 21 випадку, в рідині бронхоальвеолярного лаважа в 9 випадках, в плевральному ексудаті – в 7 випадках,

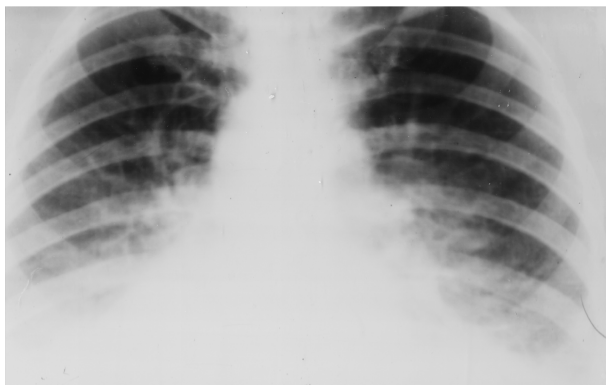


Рис. 2. Рентгенограма ОГК хворої Л., 1942 року народження.

в аналізах сечі в 29 випадках, висіяні із зева чи носоглотки – в 47 випадках, задокументовані оглядами стоматологів (гінгівіти, стоматити) та ЛОР – лікарів – в 26 випадках.

В 12 випадках госпіталізацій хворих групи дослідження було клінічно визначено аспергильозне ураження легень. Ці випадки припадали на госпіталізацію 7 хворих. Один з хворих був госпіталізований для планового лікування основного захворювання та у зв'язку з погіршенням стану в 2012 році 3 рази, двоє хворих – двічі за рік, іще двоє хворих вперше лікувалися з приводу виявленого гострого лейкозу. У всіх 7 хворих діагностовано аспергильозні пневмонії. Серед них, у 3 хворих діагноз підтверджений мікробіологічно: за життя було ідентифіковано збудник пневмонії – *Aspergillus*, на фоні клінічних та рентгенологічних ознак; у 2 хворих – клінічний діагноз підтверджений характерними рентгенологічними змінами, винайденими на КТ; у 2 хворих діагноз підтверджений при патологоанатомічному дослідженні. Виникнення у хворих інфекційних ускладнень у вигляді ІА, незважаючи на проведену профілактичну та лікувальну антифунгальну терапію супроводжувалося високою смертністю. Із 12 епізодів виявлення та лікування аспергильозних пневмоній 5 епізодів закінчилися летально, що склало 41,7%.

Клінічні приклади.

Хвора Л., 1942 року народження, В 2007 році вперше виставлено діагноз: Хронічний лімфатичний лейкоз. З 2007 по 2011 р. отримала 14 курсів ПХТ – з частковою відповіддю на лікування. В листопаді 2011 р. госпіталізована у зв'язку з погіршенням картини крові. Об'єктивно – в легенях дихання векулярне, перкуторно – ясний легневий звук. На фоні програмного лікування основного захворювання з'явилися ознаки фебрильної нейтропенії з негативною динамікою: грудень 2011 р. – III ст., січень 2012 р – IV ст. Рентгенографія ОГК (22.12.2011 р.) – не виявила інфільтративних змін в легенях. На фоні

АБТ фебрильної нейтропенії АБ широкого спектру дії для профілактики мікотичних ускладнень призначено флюконазол (діфлазон) по 200 мг 2 рази на добу. Рентгенограма ОГК (24.01.12) – двохстороння інфільтрація легень в нижніх відділах (грибкової етіології – аспергильоз?). Призначено амфотерицин В по 1,5 мг/кг на добу – 2 доби. У зв'язку з погіршенням функції печінки на фоні появи цитолітичного синдрому дозу амфотерицину В було знижено до 0,5 мг/кг на добу (рис. 2).

На рентгенограмі ОГК від 2.02.12 р. – негативна рентгенологічна динаміка. При мікробіологічному дослідженні рідини бронхоальвеолярного лаважна виділена культура грибів роду *Aspergillus fumigatus*. Рентгенограма (6.02.12 р.) – ознаки тотального аспергильозного двохстороннього ураження легень. 7.02.12 р. – хвора померла. При патологоанатомічному дослідженні на аутопсії підтверджено аспергильозне ураження легень – виділена культура грибів роду *Aspergillus fumigatus*.

Хвора С., 1971 року народження. В 2010 році вперше діагностований Гострий мієлобластний лейкоз. В серпні 2012 р. на фоні планового проведення програмного курсу ВПХТ розвинулася цитопенія IV ступеню при кількості лейкоцитів 0,8; пізніше 0,6 в 1 мкл. крові. В період фебрильної нейтропенії при рентгенологічному дослідженні ОГК виявлена інфільтрація у верхній долі правої легені. У зв'язку з незадовільною відповіддю на АБТ та важким станом на фоні особливої рентгенологічної картини запідозрено аспергілому легень. Призначено амфотерицин В у максимальній добовій дозі – стан без позитивної відповіді на лікування, у зв'язку з чим 9.10.12 р. хвора переведена на каспофунгін (кансідас) в/в крапельно 50 мг 1 раз на добу. Але, стан хворої прогресивно погіршувався і 10.10.12 р. хвора померла. На аутопсії – у верхній долі правої легені аспергілома. При мікробіологічному дослідженні виділена культура грибів роду *Aspergillus fumigatus*.

Хворий Л., 1985 г. народження. 23. 12. 11 року госпіталізований в спеціалізоване відділення з діагнозом Гострий лімфобластний лейкоз, рецидив 2. Із анамнезу: є інвалідом 2 групи з 2010 р., коли вперше було верифіковано гематологічний діагноз. На фоні програмного лікування розвинулася цитопенія

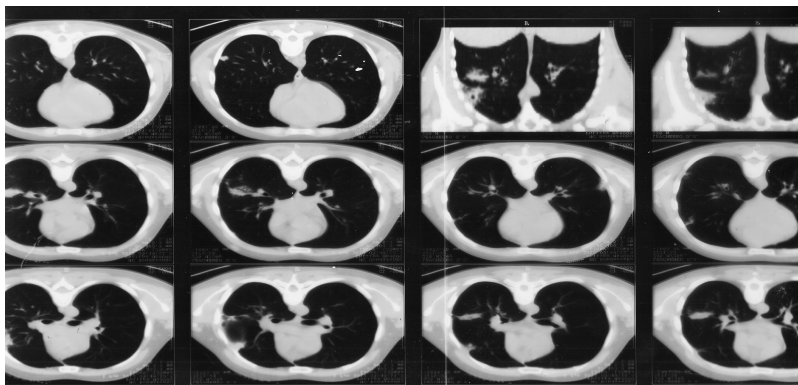


Рис. 3. Комп'ютерна томографія хворого Л., 1985 року народження.

III ст. Через 12 діб на фоні відсутності клінічних ознак запалення легень при рентгенологічному дослідженні ОГК 5.01.12 р. виявлено двохсторонні інфільтративні зміни. Зауваження лікаря -рентгенолога: «виключити туберкульозний процес та аспергильозне ураження легень». Незважаючи на лікування АБТ широкого спектру дії, стан погіршився – з'явилося кровохаркання (рис. 3).

КТ легень від 30.01.12 р. двохстороннє ураження легень з негативною динамікою. Почато лікування амфотерицином В по 1,5 мг/кг на добу. Летальний кінець 9.02.12 р. внаслідок набряку легенів. При аутопсії – грибок ураження ротоглотки, трахеї, бронхів, набряк легенів на фоні двобічної кандидозної пневмонії. При посмертному культуральному дослідженні визначені гриби роду *Aspergillus fumigatus*.

Обговорення. Найчастіше інфікування хворих *Aspergillus* в онкогематологічному стаціонарі проходить через дихальні шляхи, так звані повітряно-пиловим шляхом. Випадків зараження від хворих людей не описано в літературі. Вважається, що інкубаційний період захворювання досить тривалий, але точний час невідомий на сьогодні. Відповідно клініко-патогенетичних даних, сьогодні виділяють алергічний бронхопульмональний аспергильоз, аспергілому, хронічну рецидивуючу аспергильозну пневмонію (хронічний некротизуючий легеневий аспергильоз) та септичний аспергильоз [4]. Вважається, що середній час до визначення діагнозу становить від 3 до 7 місяців. Виникнення генералізованих форм та висока летальність пояснюється високою вірулентністю грибка і станом захисних сил самого пацієнта, що робить цю проблему особливо актуальною у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології.

Золотим стандартом діагностики ІА, відповідно до діагностичних критеріїв Європейської організації дослідження та лікування раку (EORTC) та групи дослідження мікозів (MSG) є гістологічна ідентифікація *Aspergillus* та отримання росту із матеріалу, що вилучений із стерильних місць [6, 20]. Для цього застосовують методи транстрахеальної аспіраційної біопсії, черезшкірної аспіраційної біопсії або відкритої біопсії легень. Основною перешкодою, що унеможливає використання цих методів у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань є високий ризик геморагічних ускладнень в період цитопенії [4, 17]. Тому, найчастіше для верифікації діагнозу у таких хворих слід використовувати метод мікробіологічного дослідження мокротиння та/або рідини бронхоальвеолярного лаважа. В стандартах діагностики ІА зауважується, що у імуноскомпроментованих пацієнтів, які мають відповідну клінічну інфекцію, діагноз ІА є «доведеним» за умов отримання культури грибка навіть із нестерильних місць – мокротиння або рідини бронхоальвеолярного лаважа [19]. Важливо, що за даними досліджень, опублікованих після 2000 р., інформативність бронхоальвеолярного лаважа, порівняно з дослідженням мокротиння є значно вищою і сягає 55% [20].

На сьогодні відомий діагностичний тест при ІА – визначення галактоманана іммуноферментативним методом [18]. Статистичні дані що до чутливості та специфічності цього тесту, доводять, що його можливо використовувати лише для виключення захворювання в групі ризику, але не для підтвердження діагнозу. Для діагностики аспергильозу може використовуватися лише моніторинг галактоманана [20].

Чутливість полімеразно-цепної реакції (ПЦР) для діагностики ІА за деякими літературними даними складає 100% і використовується сьогодні все ширше [4, 16, 17]. Але, на думку групи експертів EORTC і групи дослідження мікозів (MSG), на сьогодні у зв'язку з недостатньою кількістю досліджень, ПЦР не може бути рекомендована для діагностики ІА [6, 20].

У цьому зв'язку, особливої актуальності набувають рентгенологічні дослідження, перевагу, з нашої точки зору, слід віддавати КТ у зв'язку з високою чутливістю і специфічністю виявлення ознак аспергильозної пневмонії. За літературними даними, у хворих з нейтропенією, лихоманкою і рентгенограмами без змін на КТ було виявлено вогнища в легенях в 60% випадків [18]. При низькій чутливості інших діагностичних методів, визначення рентгенологічних симптомів при проведенні КТ стають чи не провідними в діагностиці ІА. Аналіз рентгенограм свідчить, що найбільш частими рентгенологічними проявами ІА легень є вузли або плями ущільнення. Класичний симптом «ореола» – тонка ділянка навколо вузла – традиційно асоціюється з ІА, але він не обов'язково специфічний і може також спостерігатися при інших інфекціях або неінфекційних станах. Проте, у хворих з порушеннями імунітету цей симптом стає найбільш специфічним для ІА. Так, чутливість «симптому ореола» на КТ грудної клітки складає 80-90% у хворих на ІА, а специфічність цього симптому для хворих з ІА на фоні цитопенічного синдрому сягає 95-100% [18].

Лікування інвазивних форм мікозів, і особливо, аспергильозу є досить непростою задачею. Традиційно і відповідно до стандартів лікування таким хворим призначають амфотерицин В у високих дозах (1,0-1,5- 2 мг/кг на добу) [19, 20]. Лікування слід продовжувати до покращення клінічних та регресу рентгенологічних даних за умов завершення періоду цитопенії. Сумарна доза амфотерицину В не може бути меншою за 2000 мг, хоча стан хворих деколи потребує більш високих доз препарату [16]. Ефективність амфотерицину В, як за даними літератури, так і за нашими спостереженнями є досить значною, але в клінічній практиці можливість використання препарату, особливо, його високих доз, часто утруднено у зв'язку з вираженою побічною дією у вигляді температурної реакції, підвищення креатиніну в сироватці крові, гіпокаліємії та можливого прогресування мієлосупресії. Такі значні патологічні зміни стають причиною припинення лікування амфотерицином В. Сьогодні відомі інші препарати на основі амфотерицину – ліпосомальний

амфотерицин В – амбізом та ліпідний комплекс амфотерицину В – абелсет. Ці препарати, суттєво відрізняючись один від одного за хімічною структурою, мають позитивну спільну особливість – суттєве зниження токсичної дії при збереженні вираженої антифунгальної дії [17]. Вищезазначені препарати вивчені в багатьох ретроспективних дослідженнях, як препарати другої лінії для хворих з рефрактерними формами ІА або за умов непереносимості препарату першої лінії. Частота позитивної повної і загальної відповіді при їх застосуванні становила від 22-37% до 63-67% [19]. Важливо зазначити, що в Україні ліпосомальний амфотерицин В та ліпідний комплекс амфотерицину В не зареєстровані. Отже, відповідно погоджувальним міжнародним документам, щодо лікування ІА, препаратами першої лінії є амфотерицин В та воріконазол.

Воріконазол – антимікотичний препарат із групи тріазолів. Він має форму для і парентерального введення, і для прийому per os. Лікування ІА починається з нагрузочної дози 6 мг/кг в/в два рази на добу, із зниженням дози до 4 мг/кг кожні 12 годин. Дози препарату, що застосовують per os менші – 200 мг два рази на добу, у зв'язку з більшою біодоступністю, яка становить при такому способу використання 90%. Нажаль, воріконазол, який в США є одним з двох офіційно погоджених препаратів лікування ІА, має досить виражені побічні ефекти, які особливо небажані у хворих з порушеннями імунітету [20]. Крім порушень зору та алергічних, частіше шкіряних, проявів, воріконазол має високу гепатотоксичність, що стає досить частою причиною не тільки зменшення дози, а й відміни препарату.

Препарат флюконазол також є представником групи тріазолів і, на наш погляд, має більшу фармакоекономічну привабливість та досить високоактивний для попередження мітотичних ускладнень у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань. Але, на жаль, він не активний у випадку ІА, і, таким чином, може застосовуватися лише для профілактики у хворих без пневмонії.

Препаратами другої лінії або препаратами резерву є ітраконазол та каспофунгін, які зареєстровані і в Україні. Ітраконазол призначають в дозі 400 мг/добу. Позитивним критерієм на користь вибору ітраконазолу є його значно менш виражена токсичність і, таким чином, краща переносимість хворими. Важливо, що ітраконазол не має форми для парентерального введення, у зв'язку з чим біодоступність препарату при прийомі per os може змінюватись при взаємодію з великою кількістю медикаментів, що досить широко використовуються у хворих з порушеннями імунітету (наприклад з циклоспорином А). Протипоказаний він також для використання у хворих із супутньою патологією ЦНС [15]. Таким чином, ітраконазол частіше застосовують з метою профілактики ІА або за умов непереносимості препаратів першої лінії.

Каспофунгін – перший представник групи ехінокандинів з цитолітичною дією, на основі ліпідної колоїдної дисперсії амфотерицину В. Використовується

тільки внутрішньовенно, бо біодоступність при прийомі per os не перевищує 1%. Початкова доза становить 70 мг, потім знижується до 50 мг. [15] Каспофунгін не має клінічно значимих взаємодій з іншими лікарськими засобами, але в деяких наукових дослідженнях відмічено зменшення площі під фармакологічною кривою препарату до 20% при сумісному призначенні з рифампіцином, дексамезатонам, карбамезипіном. Дані багатоцентрових досліджень показують досить високу ефективність каспофунгину при ІА, яка становить 50%, в тому числі у хворих з нейтропенією. Важливо, що на сьогодні в Україні для профілактики ІА офіційно зареєстрований лише каспофунгін [21].

Можливість використання комбінованої терапії при мікозах і конкретно при ІА є дискусійним питанням. Темі одночасного використання вищезазначених препаратів присвячено досить велика кількість наукових робіт [3, 4, 16, 20]. На сьогодні наукові дані, що отримані in vitro та на експериментальних моделях у порівнянні з клінічними результатами демонструють досить різномірні результати, що і стає поясненням відсутності єдиного погляду науковців стосовно комбінованої терапії мікозів. Для клініциста питання терапії ІА стоїть досить гостро: лікувати хворого з низькими шансами на одужання максимально агресивно чи використовувати тільки монотерапію, доки не доказано ефективність комбінацій антимікотичних препаратів? Найзначнішим аргументом на користь комбінованої терапії стає досить низький відсоток позитивного лікування при монотерапії за умов росту хронічних форм аспергильозу при значних цифрах летальності. Таким чином, використання комбінованої терапії у хворих з порушеннями імунітету стає досить перспективним напрямком.

Отже, не дивлячись на невелику кількість представлених хворих, на підставі аналізу клінічних спостережень щодо розповсюдженості мікозів діагностики і лікування аспергильозних пневмоній а також даних літератури, можна зробити наступні

ВИСНОВКИ:

1. На фоні високодозної хіміотерапії та програмного лікування глюкокортикостероїдами онкологічних захворювань крові мікотичні інфекції стають важливою проблемою онкогематологічних стаціонарів. У хворих гематологічного центру мікотичні ураження визначені в 81,8% випадків госпіталізацій. Найчастіше визначалися гриби роду **Candida** – у 75,0% досліджених.

2. Результати проведеного дослідження довели, що не рідкісним у хворих з онкологічними захворюваннями крові були і аспергильозні пневмонії, які були визначені в 12 випадках госпіталізацій за один рік спостереження, що склало 6,8%. Виникнення аспергильозних пневмоній супроводжувалося смертністю майже в 50% випадків, незважаючи на антифунгальну профілактичну терапію.

3. За результатами дослідження визначено, що інвазивний аспергильоз необхідно виключати у всіх хворих на фоні онкологічних захворювань крові з

цитопенією, лихоманкою та ознаками ураження легень, які протягом 3-5 діб не піддаються зворотному розвитку на фоні антибактеріальної терапії. Високі ступені цитопенії (III та VI), навіть рентгенологічного підтвердження ураження легеневої тканини, не виключають подальші кроки на шляху щодо діагностичного пошуку ознак аспергильозу.

4. Комп'ютерна томографія легень та фіробронхоскопія з отриманням рідини бронхоальвеолярного лаважа і культуральним виділенням збудника є важливими методами визначення «вірогідного» та «доведеного» діагнозу інвазивного аспергильозу та аспергильозної пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань крові.

5. Хворим з онкологічними захворюваннями крові в період нейтропенії необхідно проводити профілактику інвазивного аспергильозу. Перевагу

слід віддавати каспофунгіну, в тому числі слід розглядати можливість застосування комбінованої терапії. За умов визначення «вірогідного» або «доведеного» діагнозу інвазивного аспергильозу лікування потрібно починати негайно. Препаратами першої лінії мають бути Амфотерицин В та Воріконазол, альтернативними – Ітраконазол або Каспофунгін.

Перспективи подальших досліджень. Перспективними є подальші вітчизняні дослідження щодо кожного клінічного випадку «доведеного» або «вірогідного» діагнозу системного аспергильозу, аспергильозної пневмонії у хворих з порушенням імунітету для визначення ранніх ознак специфічного мікотичного ураження. Визначення шляхів удосконалення підходів до лікування аспергильозних пневмоній також потребує подальших досліджень з акцентом на застосування комбінованої антимікотичної терапії.

Література

1. Авдеев С. Н. Применение метода индуцированной мокроты для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей / С. Н. Авдеев, Э. Х. Анаев, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2010. – № 4. – С. 81–87.
2. Дзюблик Я. О. Антибиотикорезистентність збудників інфекцій дихальних шляхів: огляд результатів дослідження SOAR та перспективи мікробіологічного моніторингу в Україні / Я. О. Дзюблик // Укр. пульмонолог. журнал. – 2010. – № 4. – С. 33–35.
3. Дмитриева Н. В. Рациональные подходы к лечению фебрильной нейтропении у онкологических больных / Н. В. Дмитриева, И. Н. Петухова. – М.: Боргес, 2003. – 76 с.
4. Инвазивный аспергиллез у больных гемобластозами: описание шести случаев / Н. Н. Клишко, В. С. Митрофанов, Т. Н. Перекатова [и др.] // Проблемы мед. микологии. – 1999. – № 1(1). – С. 32–39.
5. Клясова Г. А. Тактика антибиотической терапии инфекционных осложнений у больных с критической нейтропенией / Г. А. Клясова, В. Г. Савченко // Проблемы гематологии. – 1998. – № 4. – С. 54–60.
6. Масчан А. А. Обзор рекомендаций американского общества по инфекционным болезням по лечению аспергиллеза / А. А. Масчан, Г. А. Клясова, А. В. Веселов // Клинич. микробиология, антимикроб. химиотерапия. – 2008. – № 10. – С. 133–170.
7. Незгода О. П. Инвазивный аспергиллез – актуальна проблема сучасності / О. П. Незгода, М. А. Тхоровський // Укр. пульмонолог. журнал. – 2008. – № 4. – С. 69–72.
8. Пересада Л. А. Диссеминированный инвазивный микоз на фоне агранулоцитоза – случай из практики / Л. А. Пересада // Укр. пульмонолог. журнал. – 2007. – № 3. – С. 67–70.
9. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Гематологія»: наказ МОЗ України № 647 від 30. 07. 2010 р.
10. Протокол надання медичної допомоги хворим на негоспітальну та нозокоміальну (госпітальну) пневмонію у дорослих осіб: етіологія патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія: наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.
11. Птушкин В. В. Лечение и профилактика инфекции у больных с нейтропенией: учеб. -метод. пособие для врачей / В. В. Птушкин, С. В. Сидоренко. – М., 2000. – 58 с.
12. Фещенко Ю. И. Аллергический бронхолегочной аспергиллез / Ю. И. Фещенко, Е. М. Рекалова // Здоров'я України. – 2011. – № 3 – С. 9-10.
13. Фещенко Ю. И. Аллергические заболевания легких (экзогенный аллергический альвеолит, эозинофильные заболевания легких, аллергический бронхолегочной аспергиллез / Ю. И. Фещенко // Астма та алергія. – 2002. – № 1. – С. 67–70.
14. Фещенко Ю. И. Морфологические предпосылки для фунгальной инвазии в легкие и ее влияние на течение неспецифических заболеваний легких у больных / Ю. И. Фещенко, О. М. Рекалова, С. Д. Кузовкова // Укр. пульмонолог. журн. – 2007. – № 1. – С. 17–21.
15. A randomized, double-blind, multicenter trial of Caspofungin vs Liposomal Amphotericin B for empirical antifungal therapy of persistently febrile neutropenic patients. abstr. M-1761 43rd ICAAC / T. Walsh, C. Sable, B. DePauw [et al.]. – Chicago, USA, 2003. – 1761 p.
16. Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for hematological patients at risk for invasive Aspergillosis / J. Maertens, J. Verhaegen, H. Demuyck [et al.] // Clin. Microbiol. – 1999. – Vol. 37. – P. 3223-3228.
17. Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients-guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO) / G. Maschmeyer, T. Beinert, D. Buchheidt [et al.] // Ann. Hematol. – 2003. – Vol. 82, № 2. – P. 118–126.
18. Letscher –Bru V. Caspofungin: the first representative of a new antifungal class / V. Letscher –Bru, R. Herbrecht // J. Antimicrob. Chemother. – 2003. – Vol. 51. – P. 513–521.

19. Lumbreras C. Systemic antifungal agents / C. Lumbreras, M. Lizasoain, J. M. Aguado // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* – 2003. – Vol. 21. – P. 366-379.
20. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment Joshua Perloth Bryan Choif & Brad Spellberg, Division of Infectious Diseases &, Department of Medicine, Harbor-University of California Los Angeles (UCLA) Medical Center and David Geffen School of Medicine at UCLA, California, USA // *Medical Mycology J.* – 2007. – Vol. 45. – P. 321-346.
21. Outbreak of invasive *Aspergillus* infection in surgical patients, associated with a contaminated air-handling system / B. D. Lutz, J. Jin, M. G. Rinaldi [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 37. – P. 786-793.

УДК 616. 24-002:616. 992-07-08

АСПЕРГИЛЬОЗНІ ПНЕВМОНІЇ У ХВОРИХ НА ФОНІ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КРОВІ: СУЧАСНА ДІАГНОСТИКА ТА ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ

Борисова І. С., Каплан П. Є., Степанський Д. О.

Резюме. Метою роботи було визначення частоти виникнення і розповсюдженості мікотичних уражень в онкогематологічному стаціонарі та вивчити особливості клінічної картини аспергильозної пневмонії у хворих з тяжкими порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань для оптимізації лікувальної та профілактичної терапії.

Досліджено 176 випадків госпіталізацій 126 хворих на гострі лейкози, що проходили програмне лікування на базі гематологічного центру КЗ «Дніпропетровської міської багатопрофільної клінічної лікарні № 4 ДОР» на протязі 2012 року. Вік хворих становив від 23 до 56 років. Серед досліджуваних 55 чоловіків та 71 жінка. Діагностику інвазивного аспергильозу та аспергильозного ураження легень проводили у відповідності з Міжнародними критеріями 2002 р. Матеріалом для мікробіологічної ідентифікації культури грибів *Candida* та *Aspergillus* були: мокротиння, що отримане методом індукції мокротиння (Pin et al. у модифікації Popov); рідина трахеобронхіального лаважа отримана при бронхоскопії; сеча отримана за допомогою катетера; венозна кров. Культуральне визначення грибів проводили на твердому диференціально-діагностичному поживному середовищі – агарі САБУРО. Проводили також комп'ютерну томографію легень (КТ), для виявлення специфічних рентгенологічних ознак, притаманних для аспергильозного ураження легень.

Результати проведенного дослідження довели, що аспергильозні пневмонії у хворих з порушеннями імунітету не є рідкісним ускладненням і були визначені в 6,8% випадках госпіталізацій хворих на гострі лейкози. Виникнення таких інфекційних ускладнень, незважаючи на профілактичну антифунгальну терапію супроводжувалося смертністю майже в 50% випадків. Доведено, що високі ступені цитопенії (III та VI), навіть без фізикального та рентгенологічного підтвердження ураження легеневої тканини, не виключають у хворих на гострі лейкози подальші кроки на шляху щодо діагностичного пошуку ознак аспергильозу. На підставі власних клінічних спостережень визначені особливості клінічної картини аспергильозної пневмонії та можливості сучасної діагностики та лікування інвазивного аспергильозу.

Ключові слова: аспергильозні пневмонії, онкогематологічні захворювання крові, діагностика, лікування.

УДК 616. 24-002:616. 992-07-08

АСПЕРГИЛЛЕЗНЫЕ ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КРОВИ: СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Борисова И. С., Каплан П. Е., Степанский Д. О.

Резюме. Целью работы было определение частоты возникновения и распространенности микотических поражений в онкогематологическом стационаре, и изучить особенности клинической картины аспергиллезной пневмонии у больных с тяжелыми нарушениями иммунитета на фоне онкогематологических заболеваний для оптимизации лечебной и профилактической терапии.

Исследовано 176 случаев госпитализаций 126 больных с острыми лейкозами, которые проходили программное лечение на базе гематологического центра КЗ «Днепропетровской городской многопрофильной клинической больницы № 4 ДОР» в течение 2012 года. Возраст больных составлял от 23 до 56 лет. Среди исследуемых было 55 мужчин и 71 женщина. Диагностику инвазивного аспергиллеза и аспергиллезного поражения легких проводили в соответствии с Международными критериями 2002 г. Материалом для микробиологической идентификации культуры грибов *Candida* и *Aspergillus* были: мокрота, что получено методом индукции мокроты (Pin et al. в модификации Popov); жидкость трахеобронхиального лаважа полученная при бронхоскопии; моча полученная с помощью катетера; венозная кровь. Культуральное определение грибов проводили на твердом дифференциально-диагностическом питательной среде – агаре САБУРО. Проводили также компьютерную томографию легких (КТ), для выявления специфических рентгенологически признаков, присущих для аспергиллезного поражения легких.

Результаты проведенного исследования доказали, что аспергиллезные пневмонии у больных с нарушениями иммунитета не являются редким осложнением и были определены в 6,8% случаях госпитализаций больных с острыми лейкозами. Возникновение таких инфекционных осложнений, невзирая на профилактическую антифунгальную терапию, сопровождалось смертностью почти в 50% случаев. Доказано, что высокие степени цитопении (III и VI), даже без физикального и рентгенологически подтверждения поражения легочной ткани, не исключают у больных с острыми лейкозами последующие шаги на пути относительно

диагностического поиска признаков аспергиллеза. На основании собственных клинических наблюдений определены особенности клинической картины аспергиллезной пневмонии и возможности современной диагностики и лечения инвазивного аспергиллеза.

Ключевые слова: аспергиллезные пневмонии, онкогематологические заболевания крови, диагностика, лечение.

UDC 616. 24-002:616. 992-07-08

Aspergillar Pneumonias in Patients against Background of Oncologic-Hematologic Diseases: Present-Day Diagnostics and Treatment Approaches

Borysova I. S., Kaplan P. Ye., Stepansky D. O.

Abstract. Invasive fungal infections present a growing problem in the treatment of patients with immunity disorders against oncologic-hematologic diseases. Invasive aspergillosis (IA) and aspergillar pneumonias present special difficulties in diagnostics: severe forms of IA are diagnosed in 5-13% of recipients of bone marrow and in 10-20% of patients with leukoses who had undergone intensive chemotherapy. In the bulk *Aspergillus* fungi ranks second in the incidence of hospital fungal infections and occurs approximately in 5 persons per 100 000 of population. Pneumonia is the most often fatal complication of aspergillosis. Herewith lethality makes up from 20 to 37%, and in immune-compromised patients it reaches 60%. Due to this fact questions of timely diagnostics and treatment of aspergillar pneumonia in patients with severe immunity disorders against background of oncologic-hematologic pathology are of particular importance.

Aim of the work was defining incidence and prevalence of mycotic lesions in oncologic-hematologic in-patient unit and studying peculiarities of clinical picture of aspergillar pneumonia in patients with severe immunity disorders against background of oncologic-hematologic pathology for optimization of treatment and preventive therapy.

There have been investigated 176 cases of hospitalization of 126 patients with acute leukoses, who have undergone programmed treatment in hematologic center of multi-profile clinical hospital ME «Dnipropetrovsk clinical hospital №4 DRC» during the year 2012. Patients' age was 23 – 56 years. There were 55 male patients and 71 females. Diagnostics of invasive aspergillosis and aspergillar pulmonary lesion was performed according to International criteria of the year 2002. Material for microbiologic identification of *Candida* and *Aspergillus* fungi culture was sputum discharge, obtained by discharge induction method (Pin et al. in Popov's modification); fluid from trachea-bronchial lavage obtained in bronchoscopy; urine, obtained by means of catheter; venous blood. Defining of fungi culture was performed using hard differential-diagnostic nutrient medium – agar. Computed tomography (CT) of the lungs for revealing of characteristic roentgenologic signs specific for aspergillar pulmonary lesion was performed as well.

Results of the performed investigation proved that aspergillar pneumonias in patients with disturbed immunity are not rare complications and have been defined in 6,8% of patients hospitalized with diagnosis of acute leukoses. Development of these complications is accompanied with lethality almost in 50% of cases, despite preventive anti-fungal therapy. It has been proved that high cytopenia degrees (III and VI), even without physical and roentgenologic confirming of pulmonary tissue lesion do not exclude further way forward toward diagnostic search for aspergillosis signs in patients with acute leukoses. On the basis of our own clinical observations there were defined peculiarities of clinical picture of aspergillar pneumonia and possibilities of present-day diagnostics and treatment of invasive aspergillosis.

Keywords: aspergillar pneumonias, oncohematological diseases of blood, diagnostics, treatment.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.

Стаття надійшла 8. 09. 2014 р.