

Материалы XV Российского онкологического конгресса. «Поддерживающая терапия в онкогематологии — лечение инвазивных микозов» (ноябрь 2011 г., Москва)

С 15 по 17 ноября 2011 г. в Москве прошел XV Российский онкологический конгресс. Гематологическая секция «Поддерживающая терапия в онкогематологии — лечение инвазивных микозов» проводилась 16 ноября. Председателями секции были д-р мед. наук, проф. Е.А. Османов и д-р мед. наук, проф. В.Б. Ларионова.



СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

Д-р мед. наук, проф. Н.Н. Климко

Например, у реципиентов аллогенной ТГСК частота инвазивных микозов составила 23 %, аутологичной ТГСК — 11 %.

У онкогематологических больных основными возбудителями инвазивных микозов служат *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, мукомицеты и *Cryptococcus spp.*

Инвазивные микозы характеризуются тяжестью клинических проявлений и очень высокой летальностью (23–95 %). Развитие инвазивного микоза значительно увеличивает продолжительность госпитализации и стоимость лечения.

В связи с этим возрастает роль мероприятий, предупреждающих развитие инвазивных микозов и позволяющих диагностировать их на ранней стадии. В последние годы появились эффективные методы диагностики (тест на галактоманнан, β -D-глюкан), разработаны методики определения устойчивости возбудителей инвазивных микозов к противогрибковым лекарственным средствам. Это позволяет проводить раннюю целенаправленную терапию.

Повышению эффективности лечения способствует внедрение в

клиническую практику новых противогрибковых лекарственных средств, которые стали препаратами выбора для лечения инвазивного аспергиллеза (вориконазол), кандидоза (каспофунгин, микафунгин) и мукомицоза (позаконазол).

Наконец, в результате контролируемых клинических исследований разработаны новые подходы к профилактике, эмпирической терапии и лечению инвазивных микозов у онкогематологических больных. Они представлены как в Российских национальных рекомендациях (Диагностика и лечение микозов в ОРИТ, 2010; Противогрибковая профилактика при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, 2010), так и в международных рекомендациях (European Conference on Infections in Leukemia ECIL3 2009, ESCMID Diagnostic and Management Guideline for Candida diseases, 2011).

Ранняя диагностика и применение новых противогрибковых лекарственных средств в соответствии с современными рекомендациями позволяют существенно повысить эффективность лечения инвазивных микозов у онкогематологических больных.

За последние десятилетия заболевания, обусловленные микроскопическими грибами, стали важной клинической проблемой. Широкое распространение новых медицинских технологий (инвазивных диагностических и лечебных процедур, цитостатической и иммуносупрессивной терапии, трансплантации и др.), а также успехи в лечении бактериальных инфекций привели к увеличению популяции пациентов со сниженным иммунитетом и высоким риском инвазивных (глубоких) микозов. Количество инвазивных микозов прогрессивно увеличивается у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и других органов и тканей.



СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

Д-р мед. наук, проф. Г.А. Клясова

Диагностика инвазивных микозов у больных со сниженным иммунитетом сохраняет свою актуальность. Наряду с увеличением частоты этих инфекций произошли изменения в их структуре. Так, при анализе 192 случаев инвазивных микозов, зарегистрированных в нашем центре за период с 2006 по 2010 г., выявлено преобладание инвазивного аспергиллеза (61 %), далее следовали кандидемии (24 %), криптококкоз (13 %), мукормикоз (2 %).

При диагностике инвазивного аспергиллеза обращают внимание на наличие факторов риска, индуцирующих развитие инфекции; результаты микологического (микроскопия образцов, посев, серологические данные), гистологического и радиологического исследований. К основным факторам риска относят нейтропению длительностью 10 дней и более, применение глюкокортикостероидов, аллогенную трансплантацию костного мозга, лечение депрессантами Т-клеточного иммунитета (циклоспорин, алемтузумаб и др.). Образцами для исследования при подозрении на аспергиллез служат мокрота, жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), содержимое придаточных пазух носа, биоптат легкого. Все образцы следует подвергать флюоресцентной микроскопии и проводить посев на специальные среды. Среди возбудителей инвазивного аспер-

гиллеза преобладают *A. fumigatus* и *A. flavus*.

Любое из исследований не лишено недостатков. Так, мокрота крайне редко бывает у больных с нейтропенией, БАЛ можно провести не у всех больных из-за тяжелого состояния или тромбоцитопении, к тому же, чувствительность данного исследования при наличии инвазивного аспергиллеза не превышает 50 %. Биопсия легких также имеет ограничения в реализации и относится к поздним методам диагностики инвазивного аспергиллеза. В гистологических препаратах аспергиллы трудно дифференцировать от *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* и некоторых других мицелиальных грибов. Для дифференциальной диагностики следует проводить иммуногистохимическое исследование с антителами к аспергиллам.

К ранним методам диагностики инвазивного аспергиллеза относят определение антигена *Aspergillus spp.* — галактоманнана (полисахаридный водорастворимый компонент клеточной стенки гриба). Антиген исследуют в крови, жидкости БАЛ и спинномозговой жидкости (СМЖ). Положительные значения антигена в жидкости БАЛ составляют 1 и выше, в других образцах — от 0,5 и выше оптической плотности.

К инвазивному кандидозу относят случаи выделения *Candida spp.* из стерильных в норме образцов (кровь, биоптаты органов и тканей, перикардальная жидкость, жидкость из брюшной полости, СМЖ). К факторам риска инвазивного кандидоза относятся пребывание больного в отделении реанимации, осложнения после абдоминальных операций, наличие центрального венозного катетера, применение глюкокортикостероидов и антибио-

тиков, парентеральное питание, гранулоцитопения. Вероятность выделения дрожжевых грибов из крови невысока, даже при диссеминированном кандидозе она составляет 35–50 %, повторные посевы крови повышают вероятность получения положительных результатов. У больных с длительной лихорадкой и факторами риска посевы крови следует брать неоднократно: ежедневно по три образца крови в течение 2–3 дней. Проводят идентификацию вида и определение чувствительности к противогрибковым препаратам *Candida spp.*, выделенных из крови и иных стерильных биосубстратов.

В гематологической практике криптококкоз возникает при лимфомах, реже — при трансплантации костного мозга. К факторам риска относят применение глюкокортикостероидных и иммуносупрессивных препаратов. Возбудителями криптококкоза служат дрожжевые грибы *Cryptococcus spp.*, преимущественно *Cryptococcus neoformans*. Грибы, как правило, выявляют в гемокультуре или в посеве СМЖ (при микроскопии в капле туши или при культуральном исследовании), также могут быть обнаружены в секрете простаты, биопсийном материале. Высокой чувствительностью и специфичностью обладает тест на криптококковый полисахаридный антиген, который определяют в крови, СМЖ, моче.

Диагностика мукормикоза представляет большие трудности, т. к. для нее требуются биоптаты органа или тканей (область поражения). Проводят полное исследование биоптатов, включающее флюоресцентную микроскопию калькофлуором белым, посев с идентификацией вида грибов, гистологическое исследование.



ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ

Д-р мед. наук, проф. И.Е. Тюрин

Инвазивные микозы — относительно частое осложнение при лечении онкогематологических больных. Диагностика инвазивных микозов сопряжена с объективными трудностями. Развитие патологического процесса в легочной ткани можно предполагать у любого пациента с нейтропенией при повышении температуры тела или появлении респираторных жалоб. Это служит основанием для проведения рентгенографии грудной клетки и анализа мокроты.

Основные задачи рентгенографии следующие: выявление воспалительной инфильтрации, оценка локализации и распространенности патологического процесса; определение тактики дальнейшего обследования, в т. ч. показаний к проведению КТ и инвазивных диагностических процедур; оценка динамики воспалительного процесса, выявление осложнений и остаточных изменений после перенесенной пневмонии.

В последние годы в диагностике внутрибольничных пневмоний все шире применяется КТ. Это обусловлено недостаточной информативностью рентгенографии как в выявлении патологических изменений в легких у больных с фебрильной нейтропенией, так и в дифференциальной диагностике обнаруженных изменений. Прежде всего, это касается очаговых диссеминаций и изменений в легких по типу «матового стекла», а также увеличения лимфоузлов средостения. Для оценки органов грудной полости используется как стандартное КТ-исследование, так и специальные методики: высоко-разрешающая КТ, КТ-ангиография, полипозиционное исследование и экспираторная КТ. Одновременно с исследованием органов грудной полости КТ позволяет изучить другие анатомические области, в частности головной мозг, околоносовые пазухи, печень, в которых также могут возникать патологические изменения.

Наиболее частым этиологическим фактором инвазивного микоза

выступает аспергиллез, в частности *Aspergillus fumigates*. Изменения в легких определяются способом распространения инфекции. При ангиоинвазивном аспергиллезе наблюдают два типичных варианта изменений в легких. Первый из них связан с инвазией относительно крупного легочного сосуда и формированием в дистальной части сосудистого русла инфицированного инфаркта легкого. Он имеет характерные рентгенологические признаки: участок уплотнения расположен субплеврально, широким основанием прилежит к висцеральной плевре, имеет однородную структуру без воздушных просветов бронхов в нем. Второй тип изменений обусловлен формированием микотического инфильтрата вокруг относительно мелкого сосуда с признаками его инвазии при морфологическом исследовании. В этом случае очаг расположен в толще легочной ткани, обычно имеет округлую форму, однородную структуру и окружен типичной перифокальной инфильтрацией по типу «матового стекла» (симптом «ободка», или halo sign).

Дальнейшее развитие связано с появлением в микотическом очаге полости распада, которая в начальной стадии имеет форму серпа или полумесяца (crescent sign), а затем занимает весь объем очага или большую его часть. Быстрое формирование полости распада, иногда вместе с увеличением размера очага, на фоне лечения инвазивного микоза служит положительным прогностическим признаком и свидетельствует об эффективности проводимой терапии. Одновременно наблюдается исчезновение симптома «ободка».

Дальнейшее развитие очага связано с постепенным уменьшением его размера и сокращением воздушной полости. Описанные два типа изменений в легких, особенно при наличии типичных симптомов «ободка» и серповидной полости, считаются весьма характерными, хотя и не патогномоничными КТ-признаками инвазивного аспергиллеза.

Бронхоинвазивный аспергиллез характеризуется двумя вариантами рентгенологической картины. Первый из них обусловлен прямым поражением трахеи или крупного бронха с формированием в их стенке микотического инфильтрата. При КТ и бронхоскопии отмечается сужение просвета со-

ответствующей части дыхательных путей и локальное утолщение стенок. Второй вариант представляет собой бронхопневмонию с появлением в легочной ткани очагов инфильтрации в сочетании с признаками инфекционного бронхоолита: расширение мелких внутридольковых бронхов и появление типичных Y- и V-образных фигур, обозначаемых как симптом «дерева в почках» (tree in bud). Эти признаки наименее специфичны, они требуют верификации характера патологического процесса.

Инвазивный аспергиллез в группе больных с фебрильной нейтропенией необходимо дифференцировать с другими видами инвазивных микозов, такими как кандидоз и мукомицоз (зигомикоз) и кокцидиомикоз. Первый из них имеет неспецифические признаки в виде очаговой диссеминации или участков инфильтрации легочной ткани, нередко с симптомом «ободка». Остальные виды микозов отличаются сочетанием инфильтративных изменений в легких с формированием полостей распада и нередким увеличением лимфоузлов средостения. Все проявления инвазивных микозов приходится дифференцировать с туберкулезом легких.

Наиболее значима с практической точки зрения возможность в большинстве случаев дифференцировать при КТ инвазивные микозы от пневмоцистной пневмонии. Последняя имеет весьма характерные рентгенологические признаки, наиболее важные из которых диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» в начальной стадии процесса, нередко с географическим их распределением, и появление тонкостенных воздушных кист в заключительной стадии. Эти изменения могут иметь большое сходство с вирусными пневмониями, прежде всего обусловленными вирусами герпеса.

В дифференциальной диагностике необходимо учитывать, что частота бактериальных и вирусных инфекций, осложняющих течение основного заболевания у онкогематологических больных, существенно выше частоты инвазивных микозов. Семиотика бактериальных пневмоний мало отличается от рентгенологической картины внебольничных пневмоний, характеризуется наличием плевропневмонического или бронхопневмонического инфильтрата. Наличие

полости распада в инфильтрате или очаге обычно свидетельствует о бактериальной природе воспалительного процесса. Вирусные пневмонии чаще проявляются диффузным двусторонним поражением легких мелкоочагового характера или изменениями по типу «матового стекла». Однако в целом рентгенологическое исследование, включая КТ, не позволяет установить этиологию воспалительного процесса в легких. К исключениям следует отнести классические варианты ангиоинвазивного аспергиллеза, пневмоцистных пневмоний,

деструктивные формы туберкулеза легких. В остальных ситуациях данные рентгенографии и КТ способствуют разграничению групп возбудителей, например бактериальных и вирусных. При этом этиологическая диагностика внутри каждой из этих групп по данным рентгенологического исследования на практике мало осуществима.

Таким образом, лучевая диагностика инфекционных осложнений у онкогематологических больных начинается с выполнения обзорной рентгенографии и КТ. В случае, если

изменения в грудной полости отчетливо видны при обычной рентгенографии, дальнейшее наблюдение за динамикой процесса может осуществляться по данным обычного рентгенологического исследования. Если изменения в легких определяются только при КТ, то дальнейшая оценка динамики проводится по результатам этого исследования. С учетом данных КТ принимается решение о проведении бронхоальвеолярного лаважа и, при необходимости, инвазивных диагностических процедур под лучевым наведением.

