

## Подходы к профилактике грибковой инфекции у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток – опыт Российской детской клинической больницы (обзор литературы и собственный опыт)

В.В. Константинова, К.И. Киргизов, Е.А. Пристанскова, Н.В. Сидорова, А.Е. Буря, О.Л. Благодарова, Ю.В. Герасимова, Н.И. Федорова, Е.В. Скоробогатова

ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117

Контакты: Вероника Владиковна Константинова veronika\_md@mail.ru

*В статье представлены современные данные по профилактике грибковой инфекции у детей в контексте трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и место вориконазола в ней. Собственный опыт представлен результатами терапии пациентов со злокачественными и незлокачественными заболеваниями в отделении трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы. Всего был обследован 161 пациент в возрасте от 2 до 18 лет, которые получили аллогенные или аутологичные ТГСК за период с 2012 по 2014 г. Было показано, что применение вориконазола в профилактике способствует снижению числа случаев развития грибковой инфекции, в особенности в условиях не всегда благоприятной эпидемиологической обстановки. Были проанализированы особенности профилактики и лечения данной группы заболеваний у детей.*

**Ключевые слова:** трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, инвазивная грибковая инфекция, противогрибковая терапия, вориконазол, суспензия, дети, профилактика

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-88-91

### Approaches to the prevention of fungal infections in children after hematopoietic stem cell transplantation – the experience of the Russian Children's Clinical Hospital (Literature review and own experience)

V.V. Konstantinova, K.I. Kirgizov, E.A. Pristanskova, N.V. Sidorova, A.E. Burya, O.L. Blagodarova, Y.V. Gerasimova, N.I. Fedorova, E.V. Skorobogatova

"Russian Children's Clinical Hospital", Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia

*The article presents current data on prevention of fungal infection in children in the context of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and the place of voriconazole in it. Own experience shows the results of treatment of patients with malignant and non-malignant diseases in the Department of bone marrow transplantation of the Russian Children's Clinical Hospital.*

*A total of 161 patients aged 4 to 18 years who received allogeneic or autologous HSCT for the period from 2012 to 2014 was examined. It has been shown that the application of voriconazole prophylaxis reduces the incidence of fungal infection development, particularly in conditions of not always favorable epidemiological situation. The characteristics of preventive treatment of this group of diseases in children were analyzed.*

**Key words:** hematopoietic stem cell transplantation, invasive fungal infection, antifungal therapy, voriconazole, suspension, children, prevention

#### Введение

Сегодня необходимость своевременной и качественной профилактики и терапии грибковых инфекций в детской гематологии-онкологии является неоспоримой и представляет собой один из способов значимого снижения числа неудовлетворительных исходов как в целом при проведении химиотерапии [1], так и в контексте трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [2]. Важность профилактики связана как с рисками со стороны самого пациента, так и окружающей среды (в том числе больничной флоры). В особенно степени высокому риску подвергаются пациенты в контексте ТГСК в связи с длительным периодом

нейтропении [3, 4]. Однако больные в контексте ТГСК остаются в группе риска даже после восстановления лейкопоза [4]. Особенно подвержены риску грибковой инфекции пациенты с большим предшествующим стажем химиотерапии или при развитии реакции «трансплантат против хозяина» [5]. В ряде случаев высокому риску подвержены пациенты с рядом незлокачественных заболеваний. Например, пациенты с мукополисахаридозом I типа (синдром Гурлера) в связи с особенностями основного заболевания [6].

В целом факторами риска для развития грибковых инфекций в контексте ТГСК являются: предшествующее заболевание, режим подготовительной химиотерапии

(кондиционирования) и последующее использование иммуносупрессивных агентов [7–9]. Основываясь на предыдущих исследованиях, можно утверждать, что грибковые инфекции в контексте ТГСК возникают у 8–17 % пациентов, при достаточно высоком проценте летальных исходов – 30–35 % [10–12]. Инциденты варьируют в различные фазы от ТГСК, имеются пики как перед, так и после восстановления лейкопоза [8]. Для пациентов характерны как инвазивный аспергиллез, так и кандидиаз и зигомикоз [13, 14].

Признаки и симптомы грибковых инфекций зачастую обладают рядом характеристик, ведущих к поздней верификации и обуславливающих худший исход заболевания [15]. Это требует подбора эффективного противогрибкового агента для профилактики грибковых инфекций у детей.

Одним из подобных препаратов является вориконазол, который в настоящее время широко используется в составе препарата стандартной деконтаминации и первичной профилактики грибковой инфекции у иммунокомпрометированных детей после ТГСК [16]. Было показано, что вориконазол был эффективным и безопасным прежде всего для первичной и вторичной профилактики грибковых инфекций у детей при ТГСК и химиотерапии [17, 18]. Эффективность данного препарата, по разным данным, составляет от 48 до 84 % [19, 20]. Одним из факторов, обуславливающим успех, явилось снижение стоимости терапии пациентов за счет снижения числа грибковых инфекций, требующих дополнительного дорогостоящего лечения, в особенности после ТГСК [21]. В настоящее время на рынке стала доступна новая форма препарата вориконазол (в суспензии), которая значительно облегчает его введение детям [22].

**Целью представления нашего опыта** явилось показать важность своевременной эффективной профилактики грибковой инфекции у детей в контексте ТГСК в условиях повышенного эпидемиологического риска по развитию грибковых инфекций.

#### Пациенты и методы

В исследование был включен 161 пациент в возрасте от 2 до 18 лет с «доказанным» и «вероятным» течением инвазивной грибковой инфекции в момент раннего посттрансплантационного периода после проведения как аллогенной (алло-ТГСК), так и аутологичной ТГСК. Пациентам с алло-ТГСК выполнялись родственные, неродственные и гаплоидентичные ТГСК. Пациенты находились в отделении трансплантации костного мозга (ТКМ) Российской детской клинической больницы (РДКБ) с различными злокачественными и незлокачественными заболеваниями (таблица) в период с 2012 по 2014 г. Применялись миелоаблативные и немиелоаблативные режимы кондиционирования.

#### Нозологическая структура у детей, включенных в анализ

Нозологические единицы	Число пациентов (%)
Нейробластома	33 (20,4)
Острый миелобластный лейкоз	29 (18)
Острый лимфобластный лейкоз	20 (12,4)
Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз	11 (6,6)
Первичный иммунодефицит	14 (8,7)
Приобретенная апластическая анемия	10 (6,2)
Мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлера	7 (4,3)
Рассеянный склероз	5 (3,1)
Врожденная парциальная красноклеточная анемия	4 (2,4)
Миелодиспластический синдром	4 (2,4)
Анемия Фанкони	4 (2,4)
Метахроматическая лейкоцисторфия	3 (1,8)
X-сцепленная аденолейкоцисторфия	3 (1,8)
Лимфома	2 (1,2)
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	2 (1,2)
Бифенотипический лейкоз	2 (1,2)
Оптикомиелит Девица	2 (1,2)
Герминома	1 (0,6)
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса	1 (0,6)
Остеопетроз	1 (0,6)
β-талассемия	1 (0,6)
Конгенитальный дискератоз	1 (0,6)
Примитивная нейроэктодермальная опухоль	1 (0,6)
<i>Всего</i>	<i>161 (100 %)</i>

В контексте данного исследования все пациенты получали препарат Вифенд (вориконазол) в качестве профилактики грибковой инфекции в средней дозе 9 мг/кг/сут в 2 приема каждые 12 ч с последующей поддерживающей дозой 8 мг/кг 2 раза в сутки. Важно отметить, что в период с 2012 по 2013 г. препарат вводился внутривенно и в качестве таблетированных препаратов, а начиная с 2014 г. появилась опция использования суспензии, что в ряде случаев (мукозит, малый возраст пациентов) позволило добиться лучшей приверженности терапии. Начало лечения совпадало с поступлением в отделение. В ряде случаев (при высоком риске грибковой инфекции) пациенты получали данный препарат и до поступления. Терапия препаратом продолжалась как минимум до 100-го дня от ТГСК в зависимости от статуса пациента.

Для определения эффективности терапии пациентам выполнялись объективные, лабораторные и инструментальные методы диагностики. Серологическое исследование включало определение галактоманна и маннанового антигена в сыворотке крови и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) двойным иммуноферментным методом с использованием специфической диагностической тест-системы. Наличие галактоманна оценивали путем сравнения оптической плотности исследуемого материала и контрольного образца, содержащего 1 нг/мл галактоманна. Диагностически значимым считали индекс выше 0,5 в сыворотке крови, и выше 1,0 – в БАЛ. При необходимости пациентам проводилась компьютерная томография (КТ) легких в режиме высокого разрешения, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. В ряде случаев выполнялась фибробронхоскопия с проведением БАЛ. Лабораторная диагностика включала микроскопическое и культуральное исследования.

Важно отметить, что в настоящее время в отделении ТКМ РДКБ пациенты перед ТГСК получают деконтаминацию, в стандарт которой входят различные препараты, способствующие улучшению последующих результатов ТГСК. Нами была показана эффективность применения рифаксимины у детей-реципиентов ТГСК [23]. Кроме того, применяются ко-тримоксазол, ципрофлоксацин. Препарат Вифенд занимает в этом ряду почетное место.

### Результаты и обсуждение

По данным проведенного исследования, основным фактором риска развития грибковой инфекции у детей явилась индуцированная аплазия кроветворения (нейтропения) после выполнения ТГСК (в 62 % случаев среди заболевших). Однако у ряда пациентов риски были связаны и с применением иммуносупрессивных препаратов, в том числе глюкокортикостероидов (ГКС). Среди всех пациентов длительная нейтропения была основным риском в 17,3 % ( $n = 28$ ), а применение ГКС – в 12,4 % ( $n = 20$ ).

В нашем исследовании частота развития «доказанной» инвазивной грибковой инфекции в раннем пост-

рансплантационном периоде (до 100-го дня после ТГСК) составила лишь 4,2 %. «Вероятная» грибковая инфекция по данным КТ легких в режиме высокого разрешения со специфическими признаками поражения легких органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлена также у 4,2 % больных после ТГСК.

Низкий уровень «доказанных» и «вероятных» грибковых инфекций связан с проведением агрессивной профилактики грибковой инфекции с самого начала госпитализации, а также последующей эмпирической терапии при развитии клинических признаков инфекции у ребенка.

Необходимо отметить, что 24,6 % пациентов получали последовательно 2 и более антимикотика, а остальные 75,4 % получали только вориконазол в качестве профилактики грибковой инфекции. В случае развития грибковой инфекции применялись препараты 2-й линии терапии – липосомальный амфотерицин В 22,9 %, ( $n = 37$ ) либо эхинокандины (8,6 %,  $n = 14$ ).

Важно отметить, что за указанный промежуток времени положительный галактоманн в крови был верифицирован лишь в 6 % случаев.

### Выводы

1. Основными факторами риска развития грибковой инфекции у пациентов в контексте ТГСК явились длительная нейтропения и иммуносупрессивная терапия.

2. Необходимыми диагностическими мероприятиями при подозрении на наличие грибковой инфекции являются проведение КТ и реже фибробронхоскопия с проведением БАЛ.

3. Оценка галактоманна и маннанового антигена в крови является рутинным методом контроля инфекции.

4. Вориконазол является препаратом выбора для профилактики и терапии иммунокомпрометированных детей в контексте ТГСК.

5. Возможность применения вориконазола (Вифенд) в форме суспензии дает определенные преимущества при использовании у детей и в рамках возможности применения качественного препарата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клишко Н.Н., Шадривова О.В., Хостелиди С.Н. и др. Инвазивный аспергиллез: результаты многоцентрового исследования. Онкогематология 2014;2:13–9. [Klimko N.N., Shadrivova O.V., Khostelidi S.N. et al. Invasive aspergillosis: results of multicenter study. Onkogematologiya = Oncohematology 2014;2:13–9. (In Russ.)].

2. Wingard J.R., Carter S.L., Walsh T.J. et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood 2010;116:5111–8.

3. Marr K.A., Carter R.A., Boeckh M. et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes

in epidemiology and risk factors. Blood 2002;100(13):4358–66.

4. Guiot H.F., Fibbe W.E., van't Wout J.W. Risk factors for fungal infections in patients with malignant hematologic disorders: implications for empirical therapy and prophylaxis. Clin Infect Dis 1994;18(4):525–32.

5. Thursky K., Byrnes G., Grigg A. et al. Risk factors for post-engraftment invasive

- aspergillosis in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(2):115–21.
6. Sano H., Kobayashi R., Iguchi A. et al. Risk factor analysis of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplantation* 2014;49:38–41.
7. Crassard N., Hadden H., Pondarre C. et al. Invasive aspergillosis and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a 15-year experience. *Transpl Infect Dis* 2008;10:177–83.
8. Mikulska M., Raiola A.M., Bruno B. et al. Risk factors for invasive aspergillosis and related mortality in recipients of allogeneic SCT from alternative donors: an analysis of 306 patients. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:361–70.
9. Srinivasan A., Wang C., Srivastava D.K. et al. Timeline, epidemiology, and risk factors for bacterial, fungal, and viral infections in children and adolescents after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(1):94–101.
10. Hovi L., Saarinen-Pihkala U.M., Vettenranta K., Saxen H. Invasive fungal infections in pediatric bone marrow transplant recipients: single center experience of 10 years. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:999–1004.
11. Benjamin D.K. Jr, Miller W.C., Bayliff S. et al. Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:227–34.
12. Crassard N., Hadden H., Pondarre C. et al. Invasive aspergillosis and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a 15-year experience. *Transpl Infect Dis* 2008;10:177–83.
13. Castagnola E., Faraci M., Moroni C. et al. Invasive mycoses in children receiving hemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:S107–11.
14. Kontoyiannis D.P., Marr K.A., Park B.J. et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010;50(8):1091–100.
15. de Pauw B.E.. What are fungal infections? *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3(1):e2011001.
16. Hoengl M., Zollner-Schwetz I., Sill H. et al. Epidemiology of invasive fungal infections and rationale for antifungal therapy in patients with haematological malignancies. *Mycoses* 2011;54(5):454–9.
17. Döring M., Blume O., Haufe S. et al. Comparison of itraconazole, voriconazole, and posaconazole as oral antifungal prophylaxis in pediatric patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33(4):629–38.
18. Yeh T.C., Liu H.C., Hou J.Y. et al. Severe infections in children with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy can successfully be prevented by ciprofloxacin, voriconazole, or micafungin prophylaxis. *Cancer* 2014;120(8):1255–62.
19. Drgona L., Mikula J., Bojtarova E. et al. Voriconazole in primary treatment of invasive Aspergillosis – an observational study; correlation of efficacy with C-reactive protein and procalcitonin levels. *ECCMID* 2014; eP360.
20. Segal B.H., Herbrecht R., Stevens D.A. et al. Defining Responses to Therapy and Study Outcomes in Clinical Trials of Invasive Fungal Diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer Consensus Criteria. *CID* 2008;47:674–83.
21. Barreto J.N., Beach C.L., Wolf R.C. et al. The incidence of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia and myelodysplastic syndromes receiving primary antifungal prophylaxis with voriconazole. *Am J Hematol* 2013;88(4):283–8.
22. Maron G.M., Hayden R.T., Rodriguez A. et al. Voriconazole prophylaxis in children with cancer: changing outcomes and epidemiology of fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(12):e451–5.
- Киргизов К.И., Шульга С.Ю., Пристанкова Е.А. и др. Энтероколит, связанный с *Clostridium difficile*, в детской гематологии-онкологии – решенная проблема? Обзор литературы и собственный опыт. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2014;1:25–31. [Kirgizov K.I., Shulga S.Yu., Pristanskova E.A. et al. Is *Clostridium difficile*-associated enterocolitis in pediatric hematology/oncology a solved problem? A review of literature and the authors' experience. *Rossiiskiy Zhurnal Detskoi Gematologii i Onkologii = Russian Magazine of Children Hematology and Oncology* 2014;1:25–31. (In Russ.)].