

Н.Б.БУЛИЕВА, к.м.н., доцент, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск

ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ

КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

В статье представлена клиническая характеристика грибковых инфекций как частого осложнения у гематологических больных, получающих химиотерапию, глюкокортикоиды, иммуносупрессивную терапию. Рассмотрены рекомендации по назначению противогрибковой терапии у больных гемобластозами с использованием всего арсенала противогрибковых препаратов системного действия различной эффективности. Обоснована необходимость раннего назначения противогрибковых препаратов с профилактической целью.

Ключевые слова: гемобласты, инвазивные грибковые инфекции, противогрибковые препараты

Агрессивная терапия гемобластозов позволила значительно увеличить количество полных ремиссий и процент излеченных больных. Однако она возможна лишь при обязательном проведении мероприятий, позволяющих пациенту справиться с массой осложнений, обусловленных не только болезнью, но и лечением.

Одной из проблем является беззащитность пациента от инфекции на фоне депрессии иммунитета и агранулоцитоза. В последние годы возросла роль грибковых инфекций, приводящих к тяжелым осложнениям и смерти у пациентов с иммунодефицитными состояниями [8, 17]. Частота развития грибковых инфекций также высока и среди пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями. По данным американской Системы надзора за нозокомиальными инфекциями (NNIS), в течение последних 10 лет было отмечено увеличение числа грибковых инфекций с 2,0 до 3,8 на 1 000 поступлений [32]. Частота нозокомиальных грибковых инфекций мочевыводящих путей возросла с 9,0 до 20,5 на 10 000 госпитализированных больных, частота хирургической раневой инфекции, вызываемой грибковыми микроорганизмами, — с 1,0 до 3,1, а частота фунгемии — с 1,0 до 4,9 [24].

В последние годы был отмечен дальнейший рост числа грибковых инфекций, особенно у иммунокомпрометированных больных, в т.ч. онкогема-

тологических. Среди последних группой риска являются в первую очередь больные с фебрильной нейтропенией после проведения цитостатической терапии (особенно с острыми лейкозами), а также с осложнениями после хирургических вмешательств на брюшной полости и находящиеся в отделениях интенсивной терапии [16], получающие длительную и массивную антибактериальную терапию. Развитию грибковой суперинфекции, т.е. грибковой инфекции на фоне уже имеющейся бактериальной инфекции, наряду с антибиотикотерапией и угнетением иммунитета в результате агрессивной цитостатической терапии, способствуют лечение кортикостероидами, наличие хронических заболеваний, пожилой возраст больных [11].

Несмотря на то что потенциально патогенными для человека являются более 100 видов грибов, причиной нозокомиальных инфекций являются не более 20 из них, среди которых преобладают дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Значительно реже встречаются другие дрожжеподобные грибы (геотрихии, сахаромикеты), а также аспергиллы, *Mucor*, *Fusarium* spp., другие плесневые грибы [14]. Большинство грибов рода *Candida* существуют как сапрофиты на коже, в желудочно-кишечном тракте и в области гениталий. Они обычно слабовирулентны и не способны вызывать микозы у пациентов без нарушения защитных барьерных функций организма. Немаловажную роль в развитии кандидозов играет предшествующая колонизация слизистых оболочек. В условиях значительного количества факторов риска слизистые оболочки полости

рта, желудочно-кишечного и мочевыводящего трактов онкологических больных, колонизированные грибами, могут стать источником диссеминации.

Кандиды у человека занимают 6-е место в ряду лидирующих нозокомиальных патогенов в США, вызывая до 86% всех грибковых инфекций [26]. Инвазивные кандидозы составляют до 10–15% всех нозокомиальных инфекций, а *Candida* входит в число 10 наиболее часто выявляемых патогенов в клинике. Заболеваемость кандидозом у больных гемобластозами может достигать 10–30%, в связи с чем эти пациенты составляют главную группу риска. Инвазивный кандидоз характеризуется тяжестью клинических проявлений и летальностью от 30 до 70%.

Важными факторами риска при развитии кандидоза являются:

- колонизация кандиды;
- центральные венозные катетеры;
- антибиотики широкого спектра действия;
- кортикостероиды и другие иммуносупрессоры;
- цитостатические препараты;
- нейтропения;
- мукозит;
- индуцированный химиолучевой терапией.

КАНДИДОЗЫ

Кандидозы — это в основном эндогенная инфекция, но в определенных условиях кандиды могут передаваться от больного к больному. Различают поверхностные и глубокие кандидозы. К поверхностным относятся кандидозы видимых слизистых оболочек, кожи и ее придатков: кандидоз кожи, ротоглотки, кандидозный вульвовагинит, эзофагит. При поверхностном кандидозе возбудитель, как правило, не проникает глубже базального слоя эпителия. У онкологических больных поверхностный кандидоз может стать источником диссеминированного кандидоза [4, 6]. Термин «глубокий (висцеральный) кандидоз» объединяет инфекции,

при которых происходит поражение внутренних органов различными путями. К диссеминированному кандидозу относятся формы кандидоза внутренних органов, кожи и слизистых оболочек, развившиеся в результате проникновения возбудителя в кровь. Поражение органов и тканей в данном случае происходит гематогенным путем.

Одной из наиболее частых локализаций грибковой суперинфекции является ротовая полость (орофарингеальный кандидоз, молочница ротовой полости) [10, 12, 15]. Кандидоз у

онкогематологических больных может варьировать от бессимптомных или легких форм стоматитов до угрожающих жизни кандидемий и метастатических инфекций. В полость рта грибы попадают алиментарным путем, однако для того, чтобы возникла колонизация орофарингеальной зоны или инфекция, необходимо наличие факторов риска.

Лечение антибактериальными препаратами приводит к быстрой замене количественного и качественного состава микрофлоры полости рта с преобладанием некоторых видов микробов, в т.ч. *Candida* spp. Поражение полости рта и глотки может проявляться в различных формах, чаще всего в виде молочницы, иногда в виде толстого коричневого налета на языке. Эти формы поддаются терапии неабсорбируемыми формами имидазолов, например клотримазолом. При рефрактерности флоры альтернативным вариантом является кетоконазол (Низорал) либо флуконазол (Дифлюкан) [7, 22].

Поражение пищевода может протекать бессимптомно примерно у 25% больных, но они часто жалуются на дисфагию, боли при глотании и за грудиной, реже — на рвоту, тошноту, подъем температуры либо кровотечение из желудочно-кишечного тракта. Диагноз ставится после эзофагоскопии и обнаружении в пищеводе белых налетов, эритематозных участков и язв. Определенно диагноз может быть поставлен только после проведения микроскопии, т.к. аналогичная картина отмечается при

■ Одной из важных проблем агрессивной терапии гемобластозов является беззащитность пациента от инфекции на фоне депрессии иммунитета и агранулоцитоза.

бактериальном и вирусном поражении. Эзофагоскопию не назначают детям раннего возраста и больным с некорригированной тромбоцитопенией, а также клинически нестабильным пациентам [10, 13]. В данной ситуации желательно ограничиться эмпирическим назначением антимикотиков и противовирусных препаратов. Лечение кандидозного поражения пищевода зависит от гематологического и клинического статуса больного. В легких случаях достаточно назначение Дифлюкана. Лихорадящим пациентам с агранулоцитозом и высоким риском диссеминации назначают Амфотерицин В [27]. При аутопсии у больных с гранулоцитопенией всегда выявляется колонизация желудочно-кишечного тракта *Candida*, но эта форма инфекции редко диагностируется при жизни. Наиболее частые находки при эндоскопии желудка — эрозии, язвы, псевдомембраны. После хирургических вмешательств может возникнуть кандидозный перитонит. При перфорации чаще возникает инфекция, вызванная *C. albicans*, в то время как катетер-ассоциируемый перитонит чаще вызван *C. tropicalis*. При подозрении необходимо удалить интраперитонеальный катетер, т.к. штаммы *Candida* активно адгезируют на силикатических поверхностях [18].

Клинико-лабораторные проявления гепатолиенального кандидоза неспецифичны и включают:

- стойкую, резистентную к антибиотикам лихорадку, сохраняющуюся после выхода из нейтропении;
- боли в животе;
- гепатоспленомегалию;
- поверхностный грибковый мукозит;
- повышение в крови уровней щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТФ), что является ранним маркером вовлечения печени в патологический процесс и часто появляется уже в период аплазии кроветворения;
- реактивный лейкоцитоз;
- более чем в 50% случаев негативную гемокультуру [3, 10, 14].

Диагностика гепатолиенального кандидоза основана на выявлении в печени и селезенке микроабсцессов в виде гипоехогенных очагов при

ультразвуковом исследовании (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ). Сонографическая картина, согласно данным многих авторов, следующая: на фоне гепато- или гепатоспленомегалии в паренхиме определяются множественные округлые гипое-

■ Кандиды вызывают до 86% всех грибковых инфекций [26]. Грибы рода *Candida* входят в число 10 наиболее часто выявляемых патогенов в клинике.

хогенные очаги диаметром до 2—3 см, некоторые из них описываются как «мишеневидные», «колесо в колесе», «бычий глаз», с центральной областью повышенной эхогенности [22, 23]. Характерной особенностью является то, что в большинстве случаев глубоких нейтропений эти очаги не удается визуализировать даже с применением различных способов (УЗИ, КТ, МРТ), но после восстановления количества нейтрофилов они появляются в среднем через 1—4 недели [5, 20]. Существует два механизма развития ренального кандидоза: восходящая инфекция из нижних мочевых путей с предшествующей колонизацией или инфицированием через мочевого катетер или нисходящая инфекция при гематогенном распространении возбудителя [2, 9]. В развитии ренального микоза, кроме факторов риска, характерных для диссеминированного кандидоза, важную роль играет наличие сопутствующей почечной патологии с нарушением уродинамики, нейрогенного мочевого пузыря, пузырно-мочеточникового рефлюкса, катетеризации мочевого пузыря [2]. При восходящей инфекции (очень редко при гематогенном распространении) образуются скопления грибов — грибные «шары» в собирательной системе почек, наиболее часто локализующиеся в почечных лоханках и нередко вызывающие обструкцию тока мочи с развитием гидронефроза [6]. При диссеминированном кандидозе в большинстве случаев (до 90%) поражаются почки, что обусловлено наибольшим объемом крови, проходящим через этот орган. При этом

образуются микроабсцессы, преимущественно в корковом веществе, и может развиваться некроз сосочков [9]. В клинической картине наблюдаются лихорадка с ознобом, боли в животе и боку, дизурия, кандидурия, возможна анурия, почечная колика. При УЗИ или КТ выявляются округлые, подвижные, с четкими контурами экзогенные образования в лоханках почек без акустической тени — «шары», или «грибные тела», на фоне умеренного расширения чашечно-лоханочной системы и увеличения размеров почек, а также множественные гипозоногенные очаги в корковом веществе (микроабсцессы) [24].

Подходы к терапии такие же, как и при хроническом диссеминированном кандидозе. В случае развития обструктивных уропатий показано хирургическое лечение. При лечении опухолевых заболеваний диссеминированный кандидоз с вовлечением в процесс различных органов является угрожающим жизни осложнением. На ранних стадиях диагноз очень трудно поставить. Кандидемия может быть поздней находкой уже при органном поражении. *C. albicans* — наиболее частая причина кандидемии, а *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* чаще выявляются у больных с тяжелой нейтропенией.

Инвазивные формы кандидоза варьируют от острых молниеносных, потенциально летальных форм до хронических, локализованных либо диссеминированных. Эти разграничения условны и определяются длительностью процесса. Для больных с нейтропенией и инвазивным кандидозом характерна постоянная либо рекуррентная лихорадка во время терапии антибиотиками широкого спектра действия [25, 31]. Начало может быть острым, с септическим шоком, фебрилитетом и ознобом, нарушением сознания и падением артериального давления, кардиоваскулярным коллапсом. Косвенным указанием на наличие инвазивного кандидоза могут быть миалгии, кандидурия, метастатические кожные эрозии (чаще всего округлые одиночные либо со скоплениями до 1 см в диаметре). С мацерированных поверхностей кожи нужно обязательно взять посев и соскоб на микроскопию. Диагноз инвазивного кандидоза можно поставить

при выявлении *Candida* в культурах крови либо других жидкостях (цереброспинальной, перитонеальной, синовиальной, плевральной). В процесс могут быть вовлечены печень, селезенка, почки, сердце, легкие, суставы и кости [20, 21].

Легочный кандидоз чаще возникает при аспирации либо гематогенным путем. На рентгенограмме выявляются характерные округлые инфильтраты. Наиболее часто возбудителем грибковых инфекций бронхов и легких являются *C. albicans*. Крайне редко инфекцию могут вызывать *C. glabrata*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis*.

■ Грибы рода *Candida* в основном чувствительны к амфотерицину В, но для *C. krusei* и *C. glabrata* минимальная подавляющая концентрация данного препарата достаточно высока, поэтому при терапии микозов, обусловленных этими видами грибов, нужно назначать максимальные дозы препарата.

Одной из важнейших проблем, связанных с грибковой патологией человека, является правильное проведение комплексного лечения с назначением антифунгальных препаратов, различающихся по механизму и спектру действия. Представители рода *Candida* обладают различной чувствительностью к противогрибковым препаратам, что необходимо учитывать при назначении терапии и профилактики грибковых инфекций. Грибы рода *Candida* в основном чувствительны к амфотерицину В, но для *C. krusei* и *C. glabrata* минимальная подавляющая концентрация данного препарата достаточно высока, поэтому при терапии микозов, обусловленных этими видами грибов, нужно назначать максимальные дозы препарата. Описаны случаи резистентности *C. lusitanae* к амфотерицину В в клиниках, где этот препарат используется в целях профилактики [25, 28].

Механизм действия большинства противогрибковых препаратов обусловлен воздействием на основные ферменты, влияющие на процесс биосинтеза эргостерола, входящего в состав мембраны клеток гриба, однако уровень этого воздействия различен. Как известно, синтез эргостерола проходит следующие стадии: ацетил-коэнзим А — сквален — ланостерин — эргостерол.

Полиеновые антибиотики — амфотерицин В, Амфоглюкамин, нистатин, леворин, натамицин — вызывают нарушение синтеза собственно эргостерола. Амфотерицин В деоксихолат остается стандартным антифунгальным агентом для лечения инвазивного кандидоза, но необходимо помнить о высокой токсичности этого препарата [1, 31].

Азолы (производные имидазола) — кетоконазол, клотримазол, канизон, миконазол, эконазол, изоконазол, бифоназол, тенонитрозол, флуконазол, итраконазол — воздействуют на этапе перехода ланостерина в эргостерол и жирные кислоты, угнетая ферменты цитохрома Р-450, С-оксидазу и С14-диметилазу, что ведет к нарушению проницаемости клеточной стенки гриба, накоплению азольного препарата в клетке, изменению текучести мембран. Флуконазол хорошо абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, более 90% препарата попадает в системный кровоток. Флуконазол является препаратом выбора при кандидозном эзофагите, кандидемии (при стабильном состоянии пациента), инфекции мочевыводящих путей, перитоните, раневой инфекции, используется в лечении фебрильных нейтропений. Клинический эффект при кандидозном эзофагите составляет 95,1% [25, 34]. При кандидозе мочевыводящих путей назначают флуконазол в дозе 400 мг с последующим переходом на дозу 200 мг. При кандидемии и стабильном состоянии больного применяют флуконазол в дозе 600 мг, при нормализации температуры — 400 мг. Показано, что активность флуконазола в дозе 400 мг при кандидемии (70%) сопоставима с активностью амфотерицина В в дозе 0,5–0,6 мг/кг (79%) [9]. При лечении инфекции, вызванной *C. glabrata*, можно назначать флуконазол в дозе 800 мг/сут. В отдельных случаях применяли дозу 1 200 мг/сут без каких-либо выраженных побочных эффектов

[27]. Флуконазол является наиболее эффективным препаратом для профилактики диссеминированных кандидозных инфекций после трансплантации костного мозга [9]. При онкогематологических заболеваниях флуконазол назначали в дозе 200–400 мг/сут в течение 5–14 дней. Хорошо известна активность итраконазола при кандидозе слизистых оболочек, но появление внутривенных форм позволяет лечить инвазивные формы заболевания. Вориконазол в настоящее время выпускают в форме для приема per os и парентерального введения. Он, так же как и флуконазол, активен при кандидозе пищевода, хотя его применение связано с большими побочными эффектами, что было представлено в недавних исследованиях. На основе этих данных вориконазол лицензирован в Европейском сообществе для лечения резистентной к флуконазолу серьезной инвазивной кандидозной инфекции (включая *C. krusei*) [25].

■ Начальная медикаментозная противогрибковая терапия кандидемии у больных гемобластозами должна включать каспофунгин, флуконазол и препараты амфотерицина В или комбинированную терапию флуконазол + амфотерицин В.

Аллиламины — тербинафин, нафтифин — отличаются высокоспецифическим подавляющим влиянием на фермент скваленэпоксидазу, которая катализирует один из этапов синтеза эргостерола клетками гриба, т.е. аллиламины подавляют синтез стероидов в грибной клетке на ранней стадии. Каспофунгин — первый антифунгальный эхинокандин. Как и все препараты этого класса, он доступен в форме только для парентерального введения, а спектр его действия в значительной степени ограничен грибами рода *Candida* и *Aspergillus*. При выборе эмпирической терапии следует помнить, что препараты этого класса не активны против *Cryptococcus neoformans* и мицелиальных грибов кроме *Aspergillus* [30]. Как было установлено, каспо-

фунгин эффективен при лечении орофарингеального и эзофагального кандидоза. Likewise, Mora-Duarte и соавт. обнаружили, что каспофунгин (70 мг доза насыщения и затем 50 мг/день у взрослых) эквивалентен, но лучше переносится, чем амфотерицин В деоксихолат (0,6—1,0 мг/кг/день) в случаях инвазивного кандидоза (83% из которых были с кандидемией, 10% — с перитонитом и 7% — смешанные случаи). Применение каспофунгина также было эффективно у 72% пациентов с резистентным к флуконазолу кандидозом пищевода [31]. Этот препарат заявлен как эффективный против всех видов *Candida*, хотя МИК некоторых штаммов *C. parapsilosis* и *C. guilliermondii* относительно более высокие. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что эхинокандины могут быть успешно использованы для лечения фунгемии, обусловленной *C. Parapsilosis*.

Морфолины ингибируют два фермента, специфичных для процесса биосинтеза стероидов в грибной клетке, а именно дельта-14-редуктазу и дельта-7—8-изомеразу), т.е. воздействуют на более поздние стадии обмена, чем аллиламины и азолы. Угнетая активность дельта-7—8-изомеразы — фермента, участвующего в синтезе клеточных мембран только у грибов, но не в синтезе холестерина у человека, морфолины влияют только на фермент возбудителя. Это сводит к минимуму опасность их токсического действия для человека. Результатом действия морфолинов на ферменты, влияющие на биосинтез эргостерола, является истощение его содержания в клеточной мембране и накопление итностерола, что изменяет проницаемость мембраны и неблагоприятно влияет на процессы метаболизма в клетке гриба [18]. Принципиально отличаются по механизму действия гризеофульвин и производные пириимидина, которые нарушают синтез РНК и ДНК в клетках грибов, а также циклопирокс, тормозящий трансмембранный обмен в клетках грибов.

Начальная медикаментозная противогрибковая терапия кандидемии у больных гемобластомами должна включать каспофунгин, флуконазол и препараты амфотерицина В или комбинированную терапию флуконазол + амфотерицин В. Выбор между этими лекарственными средствами зависит

от клинического статуса пациента, знания врачом вида гриба и/или чувствительности возбудителя к антифунгальным агентам, относительной лекарственной токсичности, наличия органной дисфункции, которая может влиять на клиренс, доступной информации об имеющемся опыте применения конкретного препарата и реакции пациента на первое введение. Терапия для кандидемии должна продолжаться в течение 2 недель после получения последнего положительного культурального исследования и разрешения симптомов и признаков инфекции. При длительной терапии амфотерицин В или каспофунгин могут быть заменены внутривенным или пероральным введением флуконазола [18, 19]. Пациенты, у которых во время развития кандидемии наблюдалась нейтропения, должны получать рекомбинантные цитокины, ускоряющие выход из нейтропении (гранулоцитарный колоний-стимулирующий фактор или гранулоцитарный моноцитарный колоний-стимулирующий фактор). Другие факторы иммуносупрессии также должны быть по возможности устранены или сведены к минимуму (например, за счет снижения дозы системных кортикостероидов). Обострение (или персистенция) кандидемии на фоне проводимой антифунгальной терапии предполагает вероятность присутствия инфицированного внутрисосудистого устройства, выраженной иммуносупрессии или микробиологической резистентности. В таких случаях следует начать лечение препаратами других классов, а выделенные штаммы необходимо идентифицировать до вида и провести тесты на их чувствительность к антимикотикам. Инфицированные внутрисосудистые устройства следует по возможности удалить и провести мероприятия для снижения иммуносупрессии [4].

Грибковые инфекции являются наиболее частым осложнением у больных гематологического профиля, требуют раннего профилактического назначения антимикотических средств, нуждаются в длительной терапии противогрибковыми препаратами системного действия, приводят к летальным исходам.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.