

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНВАЗИВНОЙ ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИММУНОСУПРЕССИВНУЮ ТЕРАПИЮ

С.Л. Кондаурова, О.В. Алейникова

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) — распространенные инфекционные осложнения у пациентов с онкогематологическими заболеваниями после трансплантации органов и тканей, пациентов с врожденными иммунодефицитами, СПИД, а также пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. ИГИ значительно увеличивают смертность пациентов с онкогематологическими заболеваниями от инфекционных осложнений и повышают материальные затраты на ведение таких пациентов.

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*. Реже встречаются другие дрожжеподобные грибы (*Geotrichum spp.*, *Saccharomyces spp.*), а также плесневые грибы: *Aspergillus spp.*, *Mucor spp.*, *Fusarium spp.* и др. Большинство грибов рода *Candida* существуют как сапрофиты на коже, в желудочно-кишечном тракте и в области гениталий. Они обычно слабо агрессивны

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 у онкологических пациентов слизистые оболочки полости рта, желудочно-кишечного и мочевыводящего трактов, колонизированные грибами, могут стать источником диссеминации инфекции.

Согласно частоте встречаемости инфекционных осложнений, наличию факторов риска и протоколам терапии онкологических пациентов детского возраста Европейской организацией по исследованию и лечению рака, группой по изучению микозов (EORTC-MSG) разработана стратификация по группам риска развития ИГИ:

- к группе высокого риска ( $\geq 10\%$ ) относятся пациенты с острыми миелоидными лейкозами, рецидивами острых лейкозов и реципиенты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток;
- к группе низкого риска ( $\leq 5\%$ ) относятся пациенты с острыми лимфобластными лейкозами, Неходжкинскими лимфомами и реципиенты аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток;
- к группе спорадически возникающих ИГИ относят пациентов детского возраста с солидными опухолями, опухолями мозга и лимфомами Ходжкина.

У пациентов с ОМЛ количество случаев ИГИ значительно выше, чем у пациентов с другими онкогематологическими заболеваниями [1].

**Цель работы** — изучение структуры инвазивных грибковых инфекций, выделенных у иммунокомпрометированных пациентов детского возраста.

**Объект** — пациенты детского возраста до 18 лет ( $n = 248$ ) с онкогематологическими заболеваниями, реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, пациенты с врожденными иммунодефицитами, а также пациенты, получающие системные глюкокортикоиды и иммуносупрессоры, проходившие лечение на базе Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии.

**Исследуемый биоматериал** (стерильные и потенциально стерильные локусы): кровь, прочие биожидкости, стерильные при нормальных условиях, биоптаты внутренних органов, моча, биоптаты кожи, содержимое гайморовых пазух, ЦВК, отделяемое из нижних отделов дыхательного тракта. В работе использовались данные бактериологических исследований (микроскопическое, культуральное) пациентов, гистологических и радиологических, а также серологических (определение грибковых антигенов, например, галактоманнан в случае инвазивного *Aspergillus*).

**Результаты и их обсуждение.** С января 2010 г. по декабрь 2013 г. в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (далее Центр) было выявлено 265 случаев ИГИ у 248 пациентов. Абсолютное большинство возбудителей ИГИ составили грибы рода *Candida* — 194 случая (что составило 74%), представители рода *Aspergillus spp.* — 22 (8%), *Saccharomyces spp.* — 14 (5%), *Fusarium spp.* — 10 (4%), возбудители класса *Zygomycetes* — 9 (4%), *Penicillium spp.* — 8 (3%), *Actinomyces spp.* — 3 (1%), *Cryptococcus spp.* — 2 (1%), *Geotrichum spp.* — 2 (1%), а также *Alternaria spp.* — 1 (менее 1%). Среди выделенных дрожжевых грибов преобладали представители рода *Candida*, а среди плесневых грибов большинство составили грибы рода *Aspergillus*. В 10 случаях видовая принадлежность *Aspergillus* не была установлена, в 6 случаях выделен *A. niger*, в 4 — *A. fumigatus* и в 2 — *A. flavus*. Все возбудители были выделены из стерильных или потенциально стерильных локусов, что свидетельствовало о наличии ИГИ у обследованных пациентов (рисунок 1).

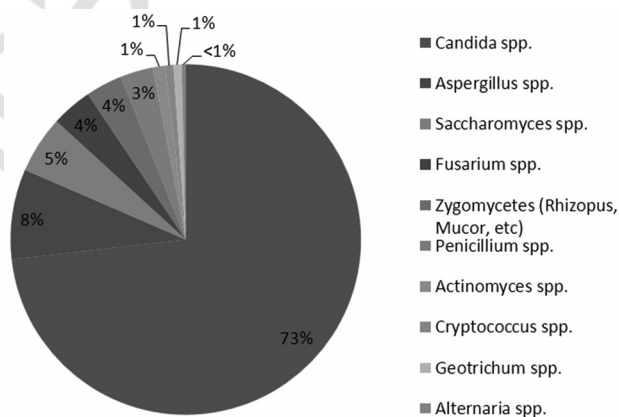


Рисунок 1 — Структура выделенных возбудителей ИГИ январь 2010 г. — декабрь 2013 г.

Локализация инфекции: наиболее часто ИГИ определялись в мокроте и в бронхоальвеолярном лаваже — в 37% случаев, в моче — 33%, кровь (в т. ч. центральный венозный катетер) — 18%, биоптаты внутренних органов — 9%, биоптаты кожи — 1%, плевральная жидкость — 1%, содержимое верхнечелюстных пазух — 1% (рисунок 2).

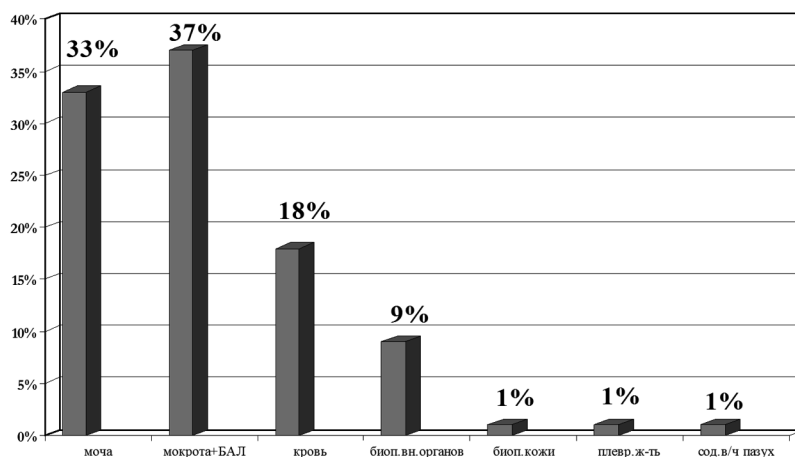


Рисунок 2 — Локализация выделенных возбудителей ИГИ

В структуре ИГИ, выделенных у пациентов Центра за 2-летний период (2010–2011 гг.), преобладали инфекции, вызванные *C. albicans* (37%) и *C. glabrata* (15%), в т. ч. резистентные к эхинокандинам формы. В 2012–2013 гг. на первый план среди грибов рода *Candida* вышли *C. albicans* (36%) и *C. parapsilosis* (19%). По данным рандомизированного мультицентрового Европейского исследования, у гематологических пациентов среди возбудителей рода *Candida* в основном преобладают *C. albicans* и *C. tropicalis* [2]. За 4-летний период выявлено 2 случая летального исхода заболевания у пациентов высокой группы риска, где непосредственной причиной смерти являлась ИГИ.

**Заключение.** С января 2010 г. по декабрь 2013 г. в Центре было выявлено 265 случаев ИГИ. Абсолютное большинство возбудителей ИГИ составили грибы рода *Candida spp.* (74%), представители рода *Aspergillus spp.* (8%), *Saccharomyces spp.* (5%), *Fusarium spp.* (4%), возбудители класса *Zygomycetes* (4%), *Penicillium spp.* (3%), *Actinomyces spp.* (1%), *Cryptococcus spp.* (1%), *Geotrichum spp.* (1%), а также *Alternaria spp.* (<1%). Среди выделенных плесневых грибов преобладали представители рода *Aspergillus*, а среди дрожжевых грибов — *Candida*. Также было выявлено 2 случая летального исхода заболевания у пациентов высокой группы риска, где непосредственной причиной смерти являлась ИГИ.

## EPIDEMIOLOGY OF INVASIVE FUNGAL INFECTION IN CHILDREN WITH THE ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES RECEIVING IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

S.L. Kandaurava, O.V. Aleinikova

Invasive fungal infections (IFI) are common infectious complications in patients with severe diseases who are in intensive care units and in hematological patients after transplantation of solid organs and hematopoietic stem cells. After analyzing the data of our Center (pediatric patients aged 0–18 years, n = 248) for the 4-year period, the following IFI pathogen structure was identified: 265 cases were in all, the vast majority were fungi of the *Candida species* — 74%, the *Saccharomyces spp.* — 5%, the majority of the moulds were the *Aspergillus species* — 8%, the *Fusarium spp.* — 4%, *Zygomycetes class (Rhizopus, Mucor)* — 4%, the *Penicillium spp.* — 3%, the *Actinomyces spp.* — 1%, the *Cryptococcus spp.* — 1%, the *Geotrichum spp.* — 1% and the *Alternaria spp.* (less than 1%) was isolated, as well. Two deaths of high-risk group patients because of fungal infections occurred during the 4-year period.

### Литература

1. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study // L. Pagano [et al.] // Haematolog. — 2006. — Vol. 91. — P. 1068–1075.
2. Candidemia in cancer patients (a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)) / C. Viscoli [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 1999. — Vol. 28. — P. 1071–1079.
3. Обзор рекомендаций американского общества по инфекционным болезням по лечению аспергиллеза / А.А. Масчан {и др.} // Клини. микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2008. — № 2. — С. 96–142.

4. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group / B. De Pauw [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 46, № 12. — P. 1813–1821.

5. Treatment and timing in invasive mould disease / J. Maertens [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2011. — Vol. 66, suppl. 1. — P. i37–i43.