

СЛУЧАИ ЛЕГИОНЕЛЛЕЗА У ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Н.Д.Коломиец¹, О.Н.Романова², М.В.Каранкевич², О.В.Тонко¹, О.Н.Ханенко¹

1 – ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь;

2- ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии», г.Минск, Республика Беларусь

Резюме: Легионеллез у детей со злокачественными новообразованиями имел выраженную клиническую симптоматику и характеризовался пневмонией, лихорадкой, признаками дыхательной недостаточности, непродуктивным кашлем, у одного пациента наличием диспепсии. В дальнейшем, все дети с явлениями пневмонии и наличием диспепсии должны быть обследованы на легионеллезную инфекцию для правильного назначения антибиотикотерапии.

Ключевые слова: легионеллез, пневмония, иммунохроматографический тест, растворимый антиген в моче, *L. Pneumophila*.

Summary: Legionellosis in children with malignant tumors had clinical symptoms and was characterized by pneumonia, fever, signs of respiratory distress, unproductive cough, one patient dyspepsia. In the future, all children with symptoms of pneumonia and the presence of dyspepsia should be tested for legionella infection for proper use antibiotic therapy.

Keywords: legionellosis, pneumonia, immunochromatographic method, soluble antigen in urine, *L. pneumophila*.

Введение. Легионеллёз - острое инфекционное заболевание бактериальной этиологии с лихорадкой, респираторным синдромом, поражением лёгких, нередко желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и почек. Инкубационный период составляет от 2 до 10 суток, но у больных со злокачественными новообразованиями на фоне иммунологических нарушений он может быть более продолжительным и удлиняется до трёх недель. Это связано с количественным снижением фагоцитов (нейтропенией), функциональными изменениями клеточного звена иммунитета (снижением хемотаксиса, фагоцитов, уменьшением содержания лизоцима в клетках), снижением продукции иммуноглобулинов (нарушение целостности защитных барьеров, подавление нормальной флоры и т. д.). Смертность при внебольничной легионеллезной пневмонии достигает 16 - 30% при отсутствии лечения или при назначении неэффективных антибиотиков, а при госпитальной легионеллезной пневмонии – до 50%. У иммуносупрессивных пациентов течение легионеллезной пневмонии имеет свои особенности. Заболевание, как правило, носит мультисистемный

характер, часто поражает желудочно – кишечный тракт, центральную нервную систему, сердечно – сосудистую систему, но легкие всегда являются первичным органом – мишенью [1, 2, 3].

Недостаточность сведений о заболеваемости легионеллезной инфекцией в Республике Беларусь связана главным образом не с ее редкостью, а с ограниченными возможностями лабораторной диагностики. В связи с этим, целью настоящего исследования явилось изучение легионеллезной инфекции у детей со злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы. В исследование были включены 17 пациентов находившихся на лечении по поводу злокачественного образования в ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии» (РНПЦДОГиИ), в 2014 -2015гг. Распределение по полу и возрасту: 7 девочек и 7 мальчиков в возрасте от 2 до 16 лет. Критерием для включения в исследование явилось наличие пневмонии имеющей клинические признаки легионеллеза по данным литературы [1].

Материалами для исследования являлись мокрота, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), моча.

Для выделения и культивирования легионелл использовали буферный угольно-дрожжевой агар с α -кетоглутаровой кислотой (среда ВСУЕа) с добавлением L-цистеина и пирофосфата железа. Предварительно проводили деконтаминацию клинических образцов от возможного присутствия иной микрофлоры, путем прогревания при 50°C в течение 30 мин [1].

Для обнаружения растворимого антигена в моче использовали иммунохроматографический тест производства «Oxoid» (Великобритания) Метод основан на взаимодействии кроличьих антител к *L.pneumophila* серогруппы 1 и 6, нанесенных на нитроцеллюлозную мембрану с растворимым антигеном возбудителя, выявляемым в достаточно высокой концентрации во время заболевания в моче пациента. Метод входит в международный стандарт диагностики легионеллеза и является базовым [1].

Результаты и обсуждение.

Проведенные нами бактериологические исследования не позволили выявить ни у одного из пациентов *L.pneumophila*. Растворимый антиген *L.pneumophila* был обнаружен у 2-х пациентов из 14 обследованных с подозрением на легионеллезную инфекцию. Поскольку такие исследования были проведены впервые, далее мы приводим выписки из истории болезни.

Из истории болезни №136: пациент Г.С., 2011 года рождения. Получал лечение с июня 2013 года по поводу диагноза «недифференцированная нейрональная опухоль правой лобно-височно-теменной области на фоне врожденного порока развития головного мозга». На 10 сутки после очередного блока полихимиотерапии (14.01.14г.) у ребенка появился жидкий

стул до 6 раз в сутки. В общем анализе крови (ОАК): лейкоциты – $2,0 \times 10^9/\text{л}$. Уровень С-реактивного белка (СРБ) – в пределах нормы (до 1 мг/дл). К лечению добавлен стопдиар. 17.01.14г. у пациента появилась фебрильная температура с подъемом до 40°C и с ознобом. Со слов родителей, ребенок стал вялый, отказывался от питья и еды. При осмотре: состояние расценено как средней тяжести. Кожные покровы обычной окраски, элементов сыпи, отеков нет. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются, одышки нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Гемодинамика стабильная. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Диурез достаточный. Стул регулярный, оформленный. В ОАК – показатели соответствуют возрастным нормам. Назначена эмпирическая антибактериальная терапия: фортум (100 мг/кг/сут), амикин (15 мг/кг/сут) внутривенно. Во время описываемого эпизода у пациента неоднократно проводились посевы крови на стерильность (роста микроорганизмов не получено). В последующие 2 дня ребенок продолжал фебрильно лихорадить до 3 раз в сутки, отмечалось ухудшение состояния, появились признаки дыхательной недостаточности. Так как в течение 2 месяцев у ребенка из зева высеивались *Acinetobacter spp.* к лечению добавлен сультасин (150 мг/кг/сут). 20.01.14г. пациент переведен в анестезиолого-реанимационное отделение (АРО). Состояние при поступлении тяжелое. Тяжесть обусловлена основным заболеванием, состоянием после химиотерапии, синдромом системного воспалительного ответа, гиперлактацидемией, анемией, дыхательной недостаточностью. В сознании, дыхание спонтанное, частота дыхания до 50 в минуту в покое, сатурацию удерживает. Тахикардия 130 уд/мин. Фебрильно лихорадит. Диурез сохранен. В ОАК: гемоглобин 75 г/л, лейкоциты – $6,6 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $2,26 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты – $9 \times 10^9/\text{л}$. СРБ – 11 мг/дл, гипоальбуминемия, ионограмма – без особенностей. Выполнен рентген органов грудной клетки (ОГК): отмечается отрицательная динамика интерстициальных изменений (появившихся на фоне терапии основного заболевания) за счет увеличения нечеткости элементов легочного рисунка с обеих сторон. В доступных визуализации легочных полях без достоверно определяемых очаговых и инфильтративных теней. Легочный рисунок с обеих сторон диффузно симметрично обогащен за счет интерстициального компонента, деформирован, плохо дифференцируется. Корни легких не расширены, малоструктурные. Плевральные синусы не затемнены. Диафрагма располагается на уровне передних отрезков 4-5-го ребер. Проведены заместительные трансфузии эритроцитарной и тромбоцитарной масс, выполнена коррекция антибактериальной терапии: отменен фортум, к лечению добавлены цефепим (100 мг/кг/сут), тейкопланин (10 мг/кг/сут), азитромицин (10 мг/кг/сут). На фоне проводимой антибактериальной и

симптоматической (ингаляции с дексоном) терапии отмечалась положительная динамика, через сутки ребенок был переведен в общее отделение. Лихорадка и эпизоды десатурации больше не повторялись. Продуктивный кашель сохранялся в течение недели с последующим постепенным затуханием.

27.01.14г. ребенок в удовлетворительном состоянии начал очередной блок полихимиотерапии. В моче взятой выявлен антиген *L.pneumophila*.

Из истории болезни №5362: пациентка М.М., 2012 года рождения. До поступления на лечение 24.12.14г. стала фебрильно лихорадить, за медпомощью не обращалась. 26.12.14г. открылось некупируемое носовое кровотечение, была госпитализирована в Борисовскую центральную районную больницу, где в ОАК обнаружили анемию, тромбоцитопению и клетки, подозрительные на бласты.

28.12.14г. пациентка переведена в РНПЦДОГиИ. В ОАК при поступлении: эритроциты – $1,03 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 31 г/л, лейкоциты – $6,2 \times 10^9/л$, бласты – 50%, сегментоядерные – 2%, лимфоциты – 46%, моноциты – 2%, тромбоциты – $20 \times 10^9/л$. СРБ –2, 11 мг/дл (норма до 1 мг/дл). По результатам первичного диагностического комплекса выставлен диагноз: острый лимфобластный лейкоз, L2 по FAB, преВ-иммунофенотип, ЦНС-I, стандартная группа риска, период разгара.

29.12.14г. ребенку был выполнен рентген ОГК (с целью контроля постановки центрального венозного катетера), патологических изменений обнаружено не было. В этот же день была начата индукционная терапия по протоколу ALL-MB-2014. Параллельно со специфическим лечением, учитывая продолжающуюся лихорадку, высокий уровень СРБ, ребенок получал цефтриаксон (100 мг/кг/сут), амикацин (15 мг/кг/сут) внутривенно.

1.01.15г. у девочки отмечается рост СРБ до 11 мг/дл, отменен цефтриаксон, к лечению добавлен тейкопланин (10 мг/кг/сут). Однако состояние ребенка продолжало ухудшаться.

3.01.15г. состояние ребенка расценено как тяжелое, обусловленное основным заболеванием, фебрильной нейтропенией, признаками системно-воспалительного ответа. Жалобы на частый малопродуктивный кашель, насморк. Лихорадит до 2 раз в сутки фебрильно, с ознобом. Кожные покровы бледные, зев неярко гиперемирован. Дыхание жесткое, хрипов нет, одышка. Тахикардия до 130 уд/мин. Стул оформленный. Сатурация на атмосферном воздухе – 88%. В биохимическом анализе крови: гипопротеинемия, рост СРБ до 25 мг/дл. Выполнена коррекция антибактериальной терапии: отмена амикацина, добавлен меропенем (40 мг/кг/сут) внутривенно, суспензия азитромицина внутрь (10 мг/кг/сут).

4.01.15г. Выполнен рентген ОГК: Определяется интенсивное гомогенное затемнение верхнего отдела правого легочного поля; с относительно четкой несколько вогнутой нижней границей на уровне 3 межреберья. Органы средостения не резко смещены вправо. Правый корень не дифференцируется. В легких без очаговых и инфильтративных изменений (рентген-картина ателектаза верхней доли справа). На фоне проводимой терапии отмечалась стабилизация уровня СРБ, однако общее состояние ухудшалось.

5.01.15г. учитывая продолжающуюся лихорадку, нарастание явлений ССВО, дыхательной недостаточности, снижение артериального давления и олигурию, появившиеся боли в животе, ребенок переведен для дальнейшего лечения в АРО, где состояние было стабилизировано, через сутки ребенок переведен в общее отделение, из антибактериальных препаратов получал тейкопланин (10 мг/кг/сут), меропенем (40 мг/кг/сут). Состояние оставалось тяжелым, однако одышка не нарастала, в легких начали выслушиваться обильные крепитирующие хрипы с обеих сторон, больше справа. 6.01.15 – последний фебрильный подъем температуры. Уровень СРБ снизился до 13 мг/дл.

8.01.15г. учитывая сохраняющийся субфебрилитет, рост СРБ с 13 до 16 мг/дл: отмена тейкопланина, к лечению добавлен линезолид (30 мг/кг/сут). На фоне проводимой терапии отмечалась дальнейшая положительная динамика с последующей нормализацией общего состояния и лабораторных показателей.

В моче взятой был обнаружен растворимый антиген *L. pneumophila*.

Выводы. Легионеллез у детей со злокачественными новообразованиями имел выраженную клиническую симптоматику и характеризовался пневмонией, лихорадкой, явлениями дыхательной недостаточности, непродуктивным кашлем, у одного пациента явлениями диспепсии. В дальнейшем, все дети с явлениями пневмонии и наличием диспепсии должны быть обследованы на легионеллезную инфекцию для правильного назначения антибиотикотерапии.

Литература

1. Тартаковский, И.С. Профилактика, диагностика и лечение легионеллеза / И.С. Тартаковский, О.А. Груздева, Г.М. Галстян, Т.И. Карпова. — М.: Студия МДВ, 2013. - 344 с, табл., ил.
2. Legionella pneumonia in cancer patients / K.L. Jacobson [et al.] // Medicine. – Baltimore, 2008. – Vol. 87, № 3. – P. 152–159.
3. Outbreak of Legionnaires disease in immunosuppressed patients at a cancer centre: usefulness of universal urine antigen testing and early levofloxacin therapy / C. Gudiol [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2007. – Vol. 13, № 1. – P. 1125–1128.