Ю.А. Рогачева<sup>1</sup>, М.О. Попова<sup>1</sup>, И.В. Маркова<sup>1</sup>, А.Г. Волкова<sup>1</sup>, К.А. Екушев<sup>1</sup>, О.В. Паина<sup>1</sup>, Т.А. Быкова<sup>1</sup>, О.Н. Пинегина<sup>1</sup>, С.М. Игнатьева<sup>2</sup>, Т.С. Богомолова<sup>2</sup>, О.В. Пирогова<sup>1</sup>, Е.И. Дарская<sup>1</sup>, И.С. Моисеев<sup>1</sup>, М.Д. Владовская<sup>1</sup>, С.Н. Бондаренко<sup>1</sup>, Л.С. Зубаровская<sup>1</sup>, Н.Н. Климко<sup>1,2</sup>, Б.В. Афанасьев<sup>1</sup>

# ИНВАЗИВНЫЕ МИКОЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ РЕДКИМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ, У ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ И НЕЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КРОВЕТВОРНОЙ И ЛИМФАТИЧЕСКОЙ ТКАНИ НА ФОНЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

 $^1$ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ;  $^2$ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ



Внедрение новых противогрибковых лекарственных средств и диагностических процедур улучшило прогноз гематологических пациентов с инвазивными микозами (ИМ). Эпидемиология ИМ, обусловленных редкими патогенами, у детей с гематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и химиотерапии (ХТ) изучена недостаточно. Цель исследования - определить клинико-эпидемиологические характеристики ИМ, обусловленных редкими возбудителями, у детей со злокачественными опухолями и незлокачественными заболеваниями кроветворной и лимфатической ткани на фоне трансплантации костного мозга и противоопухолевой ХТ. Материалы и методы исследования: в период с января 2009 по июнь 2016 гг. в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой наблюдались и проходили лечение более 3000 пациентов, выполнено 1337 трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и 617 ауто-ТГСК. Ретроспективное исследование включает 30 случаев ИМ, обусловленных редкими возбудителями, диагностированных в клинике в период наблюдения, и состоит из 11 детей и 19 взрослых. Редкий ИМ у детей развился после противоопухолевой ХТ у 3 пациентов, из которых в последующем одному пациенту была выполнена ауто-ТГСК и одному - алло-ТГСК. У одного пациента детского возраста развился редкий ИМ после ауто-ТГСК и у 7 пациентов - после алло-ТГСК. Результаты: частота ИМ, обусловленных редкими возбудителями, у детей при алло-ТГСК составила 1,5% (n=7/461), при ауто-ТГСК - 0,4% (n=1/232). Редкие ИМ чаще развивались у пациентов с острыми лейкозами (45,4%). Основными возбудителями редких ИМ были мукормицеты (54,5%), pewe Fuzarium spp. (18,2%), Trichosporon asahii (9,1%), Scedosporium apiosperium (9,1%), сочетание Fusarium spp. и Paecilomyces spp. (9,1%). В 36% случаев развитию редких ИМ в детской популяции сопутствовал или предшествовал инвазивный аспергиллез. ИМ, обусловленные редкими возбудителями, являлись поздним осложением противоопухолевой ХТ и ТГСК. Медиана времени для развития составила Д+97, Д+187, Д+223 после противоопухолевой ХТ, ауто-ТГСК, алло-ТГСК соответственно. Основным клиническим симптомом ИМ было повышение температуры тела  $> 38~^{\circ}\mathrm{C}$  (100%), основным органом поражения — легкие (87%). Антимикотическая терапия была назначена в 100% случаев редких ИМ, в соответствии с рекомендациями. Все пациенты детского возраста с диагнозом мукормикоз получали комби-

### Контактная информация:

Попова Марина Олеговна — к.м.н., врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для взрослых «НИИ Детской онкологии гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, доц. каф. гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Адрес: Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Тел.: (911) 711-39-77,

E-mail: marina.popova.spb@gmail.com Статья поступила 18.12.17,

принята к печати 6.06.18.

### Contact Information:

Popova Marina Olegovna – Ph.D., hematologist of department of bone marrow transplantation for adults of R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation, associate prof. of hematology, transfusiology and transplantology department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Address: Russia, 197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo str., 6–8 Tel.: (911) 711-39-77, E-mail: marina.popova.spb@gmail.com

Received on Dec. 18 2017, submitted for publication on Jun. 6, 2018.

нированную терапию. Общая выживаемость (ОВ) в течение 12 недель и ОВ в течение 1 года от диагностики ИМ составили 46,2 и 36,4% соответственно и не различались в возрастных группах. Комбинированная терапия мукормикоза достоверно улучшает ОВ пациентов в течение 1 года в общей группе (n=30) (40% vs 10%, p=0,05). Заключение: частота ИМ, обусловленных редкими возбудителями, у детей при алло-ТГСК составляет 1,5%, при ауто-ТГСК — 0,4%. Основными возбудителями редких микозов являются мукормицеты, ИМ развиваются в позднем периоде после противоопухолевой ХТ и ТГСК. ИМ, обусловленные редкими возбудителями, развиваются после или в сочетании с инвазивным аспергиллезом. Комбинированная противогрибковая терапия улучшает одногодичную ОВ у пациентов с мукормикозом.

**Ключевые слова:** острый лейкоз, дети, мукормикоз, редкие грибы, аллотрансплантация костного мозга, Mucor, Fusarium.

Цит.: Ю.А. Рогачева, М.О. Попова, И.В. Маркова, А.Г. Волкова, К.А. Екушев, О.В. Паина, Т.А. Быкова, О.Н. Пинегина, С.М. Игнатьева, Т.С. Богомолова, О.В. Пирогова, Е.И. Дарская, И.С. Моисеев, М.Д. Владовская, С.Н. Бондаренко, Л.С. Зубаровская, Н.Н. Климко, Б.В. Афанасьев. Инвазивные микозы, обусловленные редкими возбудителями, у детей со злокачественными опухолями и незлокачественными заболеваниями кроветворной и лимфатической ткани на фоне трансплантации костного мозга и противоопухолевой химиотерапии. Педиатрия. 2019; 98 (1): 28–35.

Y.A. Rogacheva<sup>1</sup>, M.O. Popova<sup>1</sup>, I.V. Markova<sup>1</sup>, A.G. Volkova<sup>1</sup>, K.A. Ekushev<sup>1</sup>, O.V. Paina<sup>1</sup>, T.A. Bykova<sup>1</sup>, O.N. Pinegina<sup>1</sup>, S.M. Ignatieva<sup>1</sup>, T.S. Bogomolova<sup>2</sup>, O.V. Pirogova<sup>1</sup>, E.I. Darskaya<sup>1</sup>, M.D. Vladovskaya<sup>1</sup>, I.S. Moiseev<sup>1</sup>, S.N. Bondarenko<sup>1</sup>, L.S. Zubarovskaya<sup>1</sup>, N.N. Klimko<sup>1,2</sup>, B.V. Afanasiev<sup>1</sup>

# INVASIVE MYCOSES CAUSED BY RARE PATHOGENS IN CHILDREN WITH MALIGNANT TUMORS AND NON-MALIGNANT DISEASES OF HEMATOPOIETIC AND LYMPHATIC TISSUE AFTER BONE MARROW TRANSPLANTATION AND ANTINEOPLASTIC CHEMOTHERAPY

<sup>1</sup>R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; <sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

> The introduction of new antifungal medicines and diagnostic procedures improved the prognosis of hematological patients with invasive mycoses (IM). The epidemiology of IM caused by rare pathogens in children with hematological diseases after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and chemotherapy has not been studied enough. Objective of the research – to determine clinical and epidemiological characteristics of IM caused by rare pathogens in children with malignant tumors and non-malignant diseases of the hematopoietic and lymphatic tissue after bone marrow transplantation and antineoplastic chemotherapy (ACT). Study materials and methods: more than 3000 patients were observed and treated in the clinic of R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation in the period from January 2009 to June 2016. 1337 transplants of allogeneic hematopoietic stem cells (allo-HSCT) and 617 auto-HSCTs were performed. Retrospective study includes 30 cases of IM caused by rare pathogens diagnosed in the clinic during follow-up and consists of 11 children and 19 adults. Rare IM in children developed after ACT in 3 patients, of which one patient subsequently underwent auto-HSCT and one allo-HSCT. In one child rare IM developed after auto-HSCT and in 7 after allo-HSCT. Results: the incidence of IM caused by rare pathogens in children with allo-HSCT was 1,5% (n=7/461), with auto-HSCT -0.4% (n=1/232). Rare IM more often developed in patients with acute leucosis (45,4%). Main pathogens of rare MI were mucormycetes (54,5%), less often Fuzarium spp. (18,2%), Trichosporon asahii (9,1%), Scedosporiuma piosperium (9,1%), a combination of Fusarium spp. and Paecilomyces spp. (9,1%). In 36% of cases, the development of rare IM in a child population was accompanied or preceded by invasive aspergillosis. IM caused by rare pathogens, were late complications of ACT and HSCT. The median for development was D+97, D+187, D+223 after ACT, auto-HSCT, allo-HSCT, respectively. The main clinical symptom of IM was an increase in body temperature >38  $^{0}C$  (100%), the main organ of lesion – lungs (87%). Antimycotic therapy was prescribed in 100% of cases of rare IM, according to recommendations. All children with diagnosis of mucormycosis received combined therapy. Overall survival (OS) for 12 weeks and OS for 1 year from the diagnosis of IM was 46,2 and 36,4%, respectively, and did not differ in age groups. Combined therapy of mucormycosis significantly improves patient OS during 1 year in the general group (n=30) (40% vs 10%, p=0,05). Conclusion: the incidence of IM caused by

rare pathogens in children with allo-HSCT is 1,5%, with auto-HSCT -0,4%. The main pathogens of rare mycoses are mucormycetes, IM develop in the late period after ACT and HSCT. IM caused by rare pathogens develops after or in combination with invasive aspergillosis. Combined antifungal therapy improves one-year OS in patients with mucormycosis.

**Keywords:** acute leucosis, children, mucormycosis, rare fungi, bone marrow allotransplantation, Mucor, Fusarium.

Quote: Y.A. Rogacheva, M.O. Popova, I.V. Markova, A.G. Volkova, K.A. Ekushev, O.V. Paina, T.A. Bykova, O.N. Pinegina, S.M. Ignatieva, T.S. Bogomolova, O.V. Pirogova, E.I. Darskaya, M.D. Vladovskaya, I.S. Moiseev, S.N. Bondarenko, L.S. Zubarovskaya, N.N. Klimko, B.V. Afanasiev. Invasive mycoses caused by rare pathogens in children with malignant tumors and non-malignant diseases of hematopoietic and lymphatic tissue after bone marrow transplantation and antineoplastic chemotherapy. Pediatria. 2019; 98 (1): 28–35.

У иммунокомпрометированных пациентов инвазивные микозы (ИМ) являются важным и грозным осложнением с высокими показателями летальности. За последние десятилетия микозы, т.е. обусловленные микроскопическими грибами, стали важной клинической проблемой. Широкое распространение новых медицинских технологий (интенсивной цитостатической и иммуносупрессивной терапии, трансплантации органов и тканей, инвазивных диагностических и лечебных процедур и др.), пандемия ВИЧ-инфекции, а также успехи в лечении бактериальных и вирусных инфекций привели к увеличению популяции иммунокомпрометированных пациентов с высоким риском развития поверхностных и инвазивных (глубоких) грибковых инфекций [1].

Проведенные ранее исследования показали, что в группу высокого риска развития ИМ входят онкогематологические больные с длительной нейтропенией (на фоне цитостатической терапии), а также реципиенты аллогенных трансплантатов костного мозга [2, 3]. В последние десятилетия применение более агрессивных схем полихимиотерапии (ПХТ) у детей приводит к увеличению продолжительности периода нейтропении и развитию микотических осложнений у данной группы пациентов. Более частым ИМ, как у взрослых, так и детей, являются ИМ, вызванные грибами Aspergillus spp. и Candida spp. [4-6].

ИМ, вызванные редкими грибами, - нечастое явление в педиатрической практике. Оценка эпидемиологических данных этого осложнения представляет сложную задачу в связи с малым количеством накопленных наблюдений, особенно в детской популяции. У детей число опубликованных случаев ИМ, обусловленных редкими возбудителями, мало и все рекомендации основаны на изучении эпидемиологии редких микозов у взрослых пациентов [7-9]. В последние годы происходит увеличение частоты развития ИМ, обусловленных редкими грибами, у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и трансплантации органов [10], а именно таких, как Rhizopus spp., Rhizomucor spp., которые относятся к порядку мукоровые, и других редких грибов: Paecilomyces spp.,

Fusarium spp., Trichosporon asahii, Scedosporium apiosperium. Это увеличение в пользу редких ИМ свидетельствует об улучшении диагностики, профилактики и антимикотической терапии аспергиллеза и инвазивного кандидоза. Эпидемиологические особенности ИМ, обусловленных редкими возбудителями, в педиатрической практике изучены недостаточно.

Целью данного ретроспективного исследования являлось определение клинико-эпидемиологические характеристики ИМ, обусловленных редкими возбудителями, у детей со злокачественными опухолями и незлокачественными заболеваниями кроветворной и лимфатической ткани на фоне трансплантации костного мозга и ПХТ.

### Материалы и методы исследования

Ретроспективное исследование включает изучение 30 случаев ИМ, обусловленных редкими возбудителями, диагностированных в клинике НИИ детской онкологии и гематологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с 2009 по 2016 гг.

Ретроспективное исследование было одобрено локальным Этическим комитетом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Все пациенты, а также родители детей до 18 лет, проходившие лечение в клинике, подписали информированное согласие в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Возраст больных варьировал от 2 до 59 лет, медиана возраста - 22 года. Среди диагностированных случаев редких ИМ выделена группа детей в возрасте до 18 лет - 11 пациентов. Медиана возраста включенных в данное исследование пациентов составила 8 лет (2 года – 17 лет). Соотношение по полу: девочки и мальчики -3 (27,2%) и 8 (72,8%) соответственно. Для сравнительного анализа использовали группу взрослых пациентов (n=19) с медианой возраста 31 год (18-59 лет), у которых также был диагностирован ИМ, обусловленный редкими возбудителями, в тот же период времени. Кроме демографических, оценивали 150 показателей, которые включали: диагноз и его постановку, анамнез жизни, факторы, приведшие к развитию ИМ, диагностику и лечение

Редкие ИМ после	Дети n=11		Взрослые n=19	
	n	%	n	%
ПХТ	3	27,3	1	5,3
Алло-ТГСК	7	63,6	18	94,7
Ауто-ТГСК	1	9,1	0	0

Структура заболеваемости редкими ИМ в зависимости от вида лечения

данного осложнения и др. Период наблюдения за пациентами составил от 1 года до 7 лет.

Для постановки диагноза были использованы инструментальные методы обследования: компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, придаточных пазух носа, а также магнитно-резонансная томография головного мозга. Применяли лабораторные методы исследования, а именно: выявление галактоманнана в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), полученном при бронхоскопии, в сыворотке крови; выявление возбудителя при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очагов поражения, мокроты, БАЛ. Диагностику и лечение ИМ, вызванного редкими грибами, оценивали по критериям Европейской организации по изучению и лечению рака (The European Organisation for Researh and Treatment of Cancer, EORTC) и исследующей микозы группы (Mycoses Study Group, MSG). В качестве материалов для исследования использовали истории болезни пациентов, проходивших лечение в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2009 по 2016 гг. Для статистической обработки материалов были использованы программы из пакета Microsoft Office 2016 и программа IBM SPSS Statistics. Результат считали статистически значимым, если p<0,05. Выживаемость анализировали при помощи метода Каплана-Мейера с построением графических кривых с оценкой различий Log-Rank test.

### Результаты

В период с января 2009 по июнь 2016 гг. в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой наблюдались и проходили лечение более 3000 пациентов, выполнено 1337 трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и 617 ауто-ТГСК, из них у детей — 461 алло-ТГСК и 232 ауто-ТГСК. За период наблюдения в течение 7,5 лет у 30 пациентов диагностирован ИМ, обусловленный редкими возбудителями: 11 пациентов детского возраста до 18 лет и 19 пациентов старшей возрастной группы.

Частота и структура заболеваемости редкими микозами. В период наблюдения ежегодно диагностируется от одного до 3 пациентов детского возраста с редкими ИМ в год. Больше всего случаев редких микозов в педиатрической группе было зарегистрировано в 2012 г. (n=3). Динамика регистрации случаев по годам, отдельно для детей и взрослых, представлена на рис. 1.

В исследуемой группе педиатрических пациентов ИМ, обусловленный редкими грибами,

развился после ПХТ у 3 пациентов, из которых в последующем одному пациенту была выполнена ауто-ТГСК и одному — алло-ТГСК. Редкий ИМ у детей после ауто-ТГСК был зарегистрирован у одного больного и у 7 пациентов после алло-ТГСК. Данные о структуре заболеваемости редкими ИМ в зависимости от вида лечения, отдельно для детей и взрослых, представлены в табл. 1.

Частота ИМ, обусловленных редкими возбудителями, у детей при алло-ТГСК составила 1.5% (7/461), при ауто-ТГСК — 0.4% (1/232). Частота развития редких микозов в исследуемых группах детей и взрослых пациентов значимо не отличалась. Данные по частоте развития редких микозов в возрастных группах представлены в табл. 2.

Структура основных заболеваний кроветворной и лимфатической ткани в исследуемой группе пациентов представлена в первую очередь острыми лейкозами (ОЛ), остальные заболевания встречались значительно реже. Различия в структуре нозологий в детской и взрослой группах обусловлены структурой нозологий групп пациентов, которым выполнена ТГСК. В педиатрической группе развитие ИМ, обусловленного редкими грибами, диагностировано чаще у пациентов с  $O_{\Pi}$  – у 5 (45,4%), из них с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) – у 2 (18,2%), острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) - у 2 (18,2%), острым билинейным лейкозом – у одного (9%). На втором месте по частоте развития ИМ, обусловленных редкими возбудителями, находятся пациенты с солидными опухолями – у 3 (27,3%), из них с нейробластомой - у 2 (18,2%) и один пациент с саркомой Юинга (9%). Один пациент с

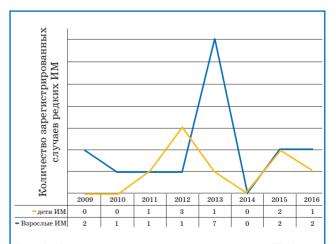


Рис. 1. Количество диагностированных случаев ИМ, обусловленных редкими возбудителями, по годам в период наблюдения с января 2009 по июнь 2016 гг.

миелодиспластическим синдромом (МДС) (9%). 2 пациентов с редкими микозами были с незлокачественными гематологическими заболеваниями (18,2%) — анемией Фанкони и талассемией. Во взрослой группе преобладающими фоновыми заболеваниями были также ОЛ — у 12 (63,1%): ОМЛ — у 7 (36,8%), ОЛЛ — у 5 (26,3%), затем — лимфомы, а именно лимфома Ходжкина (ЛХ) — у 4 (21%), другие фоновые заболевания: хронический миелоидный лейкоз (n=1, 5,3%), апластическая анемия (n=1, 5,3%) и МДС (n=1, 5,3%).

Этиология, клинические проявления и сроки развития редких микозов. У детей ИМ, обусловленный редкими возбудителями, был связан преимущественно с грибами порядка мукоровые в 6 (54,5%) случаях и был вызван такими представителями, как Rhizopus spp., так и Rhizomucor. Грибы рода Fusarium spp. были обнаружены у 2 пациентов (18,2%), Trichosporon asahii — у одного (9,1%), Scedosporium apiosperium — у одного (9,1%), сочетание Fusarium spp. и Paecilomyces spp. — у одного пациента (9,1%). Следует отметить, что мукормицеты выявляли преимущественно в 2009—2013 гг., позднее — Paecilomyces spp., Fusarium spp., Scopulariopsis gracilis, Scedosporium apiosperium и Trichosporon asahii.

Основной орган поражения — легкие, как в группе детей, так и взрослых — 82 и 95% соответственно. Клинические признаки поражения легких были неспецифическими: кашель, одышка, боль в груди, реже — кровохарканье. Лихорадка выше 38 °C отмечалась в 100% случаев в обеих группах. Также 2 пациента детского возраста с диагнозом ИМ, вызванного Fusarium spp., имели поражение кожи.

В 36% случаев ИМ, вызванного редкими грибами, в педиатрической группе сопутствовал или предшествовал инвазивный аспергиллез. Осложнение является поздним, медиана времени развития после ПХТ, ауто-ТКМ, алло-ТКМ — Д+97, Д+187, Д+223 дней соответственно.

В 55% случаев у детей определялся высокий уровень ферритина — 1179 мкг/мл (842—1504 мкг/мл). В 36% случаев ИМ, вызванный редкими возбудителями, протекал на фоне течения острой и хронической «реакции трансплантат против хозяина» и ее лечения глюкокортикостероидами.

Лечение и профилактика редких микозов. Профилактика ИМ у детей проводилась вориконазолом — 27,3%, каспофунгином — 18,2%, позаконазолом — 18,2%, флуконазолом — 18,2% и в 18,1% случаев профилактика не проводилась.

Антимикотическая терапия была назначена 100% пациентов в соответствии с рекомендациями. Общая 12-недельная выживаемость у детей

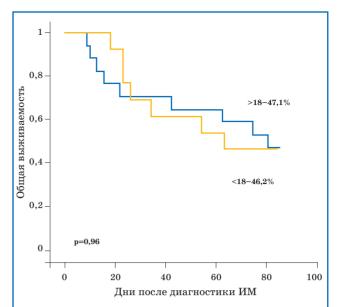


Рис. 2. ОВ в течение 12 недель от момента установления диагноза ИМ, обусловленного редким возбудителем, в возрастных группах: взрослые пациенты (>18 лет) и дети (<18 лет) (n=30).

с ИМ, обусловленными редкими возбудителями, составила 46.2%, одногодичная — 36.4%. В группах детей и взрослых общая выживаемость (ОВ) в течение 12 недель статистически значимо не различалась (рис. 2). Общая 12-недельная выживаемость у детей с мукормикозом лучше, чем у детей с другими редкими микозами — 71.4% vs. 20% (p=0,09).

Стартовая терапия мукормикоза у детей была основана на назначении липидных форм амфотерицина В и в 100% случаев в комбинации со вторым противогрибковым средством (липидный комплекс амфотерицина В + каспофунгин, липидный комплекс амфотерицина В + позаконазол), тогда как у взрослых стартовая комбинированная терапия назначалась только у 29% пациентов, у остальных пациентов – монотерапия амфотерицином В или позаконазолом.

Установлено, что при использовании стартовой комбинированной терапии мукормикоза в общей группе (n=30) ОВ пациентов была лучше, чем при монотерапии в течение 12 недель – 70% vs 40% (p=0,1) и в течение 1 года – 40% vs 10% (p=0,05) (рис. 3). Общая 12-недельняя выживаемость пациентов с мукормикозом при назначении комбинированной терапии у детей составила 71,4%, у взрослых – 66,7% (p=0,9).

### Обсуждение

ИМ, вызванный редкими грибами, является грозным осложнением, как во взрослой, так и в детской группе пациентов с тяжелой иммуносупрессией. При этом ИМ, обусловленные редкими

 Таблица 2

 Частота редких ИМ после ТГСК в различных возрастных группах

Редкие ИМ после	Всего n=24	Дети n=8	Взрослые n=16	р
ТГСК	1,2%	1,15%	1,26%	>0,5
Алло-ТГСК	2%	1,51%	1,82%	>0,5
Ауто-ТГСК	$0,\!3\%$	0,43%	0	>0,5

возбудителями, у онкогематологических больных на фоне трансплантации костного мозга и ПХТ являются редким событием в практике гематолога, как при проведении ПХТ, так и при ТГСК.

Факторами риска развития данного осложнения, как и при других инфекционных заболеваниях у онкогематологических пациентов, являются длительная нейтропения, применение глюкокортикоидов, реакция трансплантат против хозяина и др. [11, 12].

Наше исследование также демонстрирует, что появление ИМ, вызванного редкими грибами, у онкогематологических больных, как показано в некоторых исследованиях, может быть связано с высоким уровнем ферритина и с возможностью грибов порядка *Mucorales spp.* использовать некоторые хелаторы железа, дефероксамин для роста [13, 14].

Применение вориконазола в качестве профилактики ИМ, вызванных более частыми возбудителями, такими как *Candida spp.* и *Aspergillus spp.*, является одним из вероятных предикторов развития ИМ, обусловленного редкими возбудителями. Это подтверждает тот факт, что мукормикоз и другие редкие грибы вызывают позднее развитие ИМ после ТГСК [15, 16].

Самая частая локализация/орган поражения при ИМ на фоне гематологических и онкогематологических заболеваний — легкие, как у детей, так и у взрослых [17]. Клинические проявления неспецифические, обусловлены органом поражения: кашель, кровохарканье, одышка и боли в грудной клетке.

Широкое применение эхинокандинов в качестве первичной профилактики ИМ привело к снижению частоты наиболее распространенных ИМ. При этом появление микозов, обусловленных редкими возбудителями, резистентными к эхинокандинам, представляется закономерным развитием эпидемиологии ИМ у особенно иммунокомпрометированных пациентов. Так, например, применение эхинокандинов в качестве профилактики и лечения не защищает иммунокомпрометированных детей от *Trichosporon asahii* [18].

Терапия как мукормикозов, так ИМ, вызываемыми редкими грибами, сложна. Успех заключается в скором начале противогрибковой терапии и ранней диагностике этих осложнений. Последние рекомендации 2017 г. ECIL-6 демонстрируют, что успех терапии зависит от трех составляющих: хирургическая обработка очагов поражения, противогрибковая терапия и контроль основного заболевания [19]. Хирургическая помощь пациентам онкогематологического профиля осложняется в связи с сопутствующими терапии осложнениями - тромбоцитопенией и коагулопатией [9]. Одно из опубликованных ретроспективных исследований пациентов с мукормикозом (n=157 с медианой возраста 5 лет) демонстрирует высокую смертность при отсутствии противогрибковой терапии (88% vs 36%) (p<0,0001). Лучшая выживаемость была показана при использовании амфотерицина В [20].

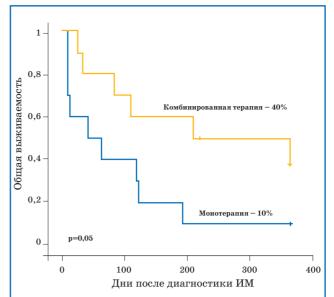


Рис. 3. ОВ в течение 1 года от момента установления диагноза мукормикоз в общей исследуемой популяции в зависимости от стартовой терапии (n=30).

Опубликованы единичные исследования Fusarium spp. у детей, одно из них включает 10 человек с 2006 по 2015 гг. (медиана возраста 8,5 лет). У 8 пациентов терапия была комбинированной и включала применение вориконазола совместно с липидными формулами амфотерицина В. У 2 пациентов использована монотерапия эхинокандинами. 2 пациента погибли в результате распространенного фузариоза, один в результате бактериального сепсиса и 2 показали прогрессию основного заболевания [21]. Очень мало представлений о лечении фузариоза у детей, так как большинство исследований этого осложнения были до 2000-х годов и не включали в себя использование вориконазола и позаконазола. За последние 10 лет продемонстрировано улучшение выживаемости на 21% при использовании комбинированной терапии вориконазолом с амфотерицином В или эхинокандинами [22].

Диагностика, лечение и эпидемиология редких ИМ у педиатрических пациентов представляются сложными и не до конца изученными в связи с очень малым количеством опубликованных данных, особенно по таким редким грибам, как Fusarium spp., Trichosporon asahii, Scedosporium apiosperium, Paecilomyces spp.

### Выводы

- 1. Частота редких ИМ у детей при алло-ТГСК составляет 1,5%, при ауто-ТГСК 0,4%. ИМ, обусловленные редкими возбудителями, относятся к поздним осложнениям после ТГСК и ХТ.
- 2. Основные возбудители редких ИМ у детей мукормицеты (54,5%), преимущественно Rhizopus spp., Rhizomucor, реже Fuzarium spp. (18,2%), Trichosporon asahii (9,1%), Scedosporium apiosperium (9,1%), сочетание Fusarium spp. и Paecilomyces spp. (9,1%). В последние годы отмечается тенденция к расширению этиологии редких возбудителей ИМ в пользу очень редких грибов Paecilomyces spp.,

Fusarium spp., Trichosporon asahii, Scedosporium apiospermum.

- 3. Описанные ранее факторы риска развития редких ИМ характерны для исследованной педиатрической категории пациентов: цитостатическая панцитопения или гипофункция трансплантанта, острая или хроническая реакция «трансплантантат против хозяина», высокое содержание ферритина в сыворотке крови. Кроме того, редкие ИМ развились в сочетании или после инвазивного аспергиллеза у 36% пациентов.
- 4. Основным клиническим симптомом редких ИМ у детей было повышение температуры тела >38  $^{0}$ C (100%), а основным органом поражения являются легкие (87%).
- 5. Общая 12-недельная выживаемость у детей с диагнозом ИМ, вызванного редкими возбудителями, составила 46,2% и значимо не раз-

личалась с выживаемостью пациентов взрослого возраста.

- 6. Общая 12-недельная выживаемость у пациентов детского возраста с диагнозом мукормикоз была лучше, чем у детей с ИМ, обусловленным другими редкими возбудителями 71,4% vs 20%.
- 7. Комбинированная терапия мукормикоза достоверно улучшает ОВ пациентов в течение 1-го года в общей группе (n=30) 40% vs 10%.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Popova M.O. D 0000-0001-8536-5495

Bykova T.A. D 0000-0002-4456-2369

Moiseev I.S. **D** 0000-0002-4332-0114

Klimko N.N. D 0000-0001-6095-7531

Afanasyev B.V. 00000-0002-1235-4530

### Литература

- 1. *Климко Н.Н.* Микозы: диагностика и лечение: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Ви Джи Групп, 2008: 336.
- 2. Hoenigl M, Zollner-Schwetz I, Sill H, Linkesch W, Lass-Flo C, Schnedl WJ, Krause R. Epidemiology of invasive fungal infections and rationale for antifungal therapy in patients with haematological malignancies. Mycoses. 2011; 54 (5): 454–459.
- 3. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, Pastore D, Picardi M, Bonini A, Chierichini A, Fanci R, Caramatti C, Invernizzi R, Mattei D, Mitra ME, Melillo L, Aversa F, Van Lint MT, Falcucci P, Valentini CG, Girmenia C, Nosari A. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. Haematologica. 2006; 47 (8): 1068–1076.
- 4. Lewis RE, Cahyame-Zuniga L, Leventakos K, Chamilos G, Ben-Ami R, Tamboli P, Tarrand J, Bodey GP, Luna M, Kontoyiannis DP. Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: a 20-year autopsy study. Mycoses. 2013; 56: 638–645.
- 5. Lehrnbecher T, Groll AH. Invasive fungal infections in the pediatric population. Expert. Rev. Anti Infect. Ther. 2011; 9 (3): 275–278.
- 6. Климко Н.Н., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Шадривова О.В., Десятик Е.А., Попова М.О., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Аравийский Р.А., Игнатьева С.М., Зубаровская Л.С., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Медведева Н.В., Белогурова М.Б., Афанасьев Б.В. Инвазивный аспергиллез у детей в Санкт-Петербурге. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2014; 3: 37–43.
- 7. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Munoz P, Johnson E, Meletiadis J, Pana ZD, Lackner M, Verweij P, Freiberger T, Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, Lanternier F, Pagano L, Skiada A, Akova M, Arendrup MC, Boekhout T, Chowdhary A, Cuenca-Estrella M, Guinea J, Guarro J, de Hoog S, Hope W, Kathuria S, Lortholary O, Meis JF, Ullmann AJ, Petrikkos G, Lass-Fl rl C; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; European Confederation of Medical Mycology. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; European Confederation of Medical Mycology. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: Fusarium spp., Scedosporium spp. and others. Clin. Microbiol. Infect. 2014; 20 (3): 27-46.
- 8. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, Roilides E, Styczynski J, Warris A, Lehrnbecher T; Fourth European Conference on Infections in Leukaemia; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood Marrow Transplantation (EBMT-IDWP); Infectious Diseases Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC-IDG); International

- Immunocompromised Host Society (ICHS); European Leukaemia Net (ELN). Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. Lancet Oncol. 2014; 15 (8): 327–340.
- 9. Hassler A, Lieb A, Seidel D, Cesaro S, Greil J, Klimko N, Khostelidi S, Solopova G, Ogunc D, Graeff LD, Cornely OV, Vehreschild MJGT, Lehrnbecher T. Disseminated Fusariosis in Immunocompromised Children-Analysis of Recent Cases Identified in the Global Fungiscope Registry. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2017; 36 (2): 230–231.
- 10. Priya AP, Vaughan AM, Zaoutis TE. Trends in zygomycosis in children. Mycoses. 2011; 55 (4): 352-356.
- 11. Leithauser M, Kahl C, Aepinus C, Prall F, Maruschke M, Riemer H, Wolff D, Jost K, Hilgendorf I, Freund M, Junghanss C. Invasive zygomycosis in patients with graftversus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. Transpl. Infect. Dis. 2010; 12 (3): 251–257.
- 12. Dehority W, Willert J, Pong A. Zygomycetes Infections in Pediatric Hematology Oncology Patients A Case Series and Review of the Literature. Pediatr. Hematol. Oncol. 2009; 31 (12): 911–919.
- 13. Spellberg B, Kontoyiannis D, Fredricks D, Morris M, Perfect J, Chin-Hong P, Ibrahim AS, Brass EP. Risk factors for mortality in patients with mucormycosis. Med. Mycol. 2012; 50 (6): 611–618.
- 14. Danion F, Aguilar C, Catherinot E, Alanio A, DeWolf S, Lortholary O, Lanternier F. Mucormycosis: New Developments into a Persistently Devastating Infection. Semin. Respir. Crit. Care Med. 2015; 36 (5): 692–705.
- 15. Pongas GN, Lewis RE, Samonis G, Kontoyianni DP. Voriconazole-associated zygomycosis: a significant consequence of evolving antifungal prophylaxis and immunosuppression practices. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2009; 15 (5): 93–97.
- 16. Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby KA, Marr KA. Epidemiology of invasive mould infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. Clin. Infect. Dis. 2008; 47 (8): 1041–1050.
- 17. Nikitina YeA, Klimko NN, Kolbin AS, Boychenko EG, Garbuzova IA, Golubeva MV, Bogomolova TS. Successful treatment of pulmonary mucormycosis in a child with aplastic anemia. Onkogematologiya. 2013; 1: 52–58.
- 18. Ozkaya-Parlakay A, Karadag-Oncel E, Cengiz AB, Kara A, Yigit A, Gucer S, Gur D. Trichosporon asahii sepsis in a patient with pediatric malignancy. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2013; 49 (1): 1–4.
- 19. Tissot F, Agrawa S, Pagano L, Petrikkos G, Groll AH, Skiada A, Lass-Flörl C, Calandra T, Viscoli C, Herbrecht R. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic

stem cell transplant patients. Haematologica. 2017; 102 (3):

20. Roilides E, Zaoutis TE, Walsh TJ. Invasive zygomycosis in neonates and children. Clinical Microbiology and Infection. 2009; 15 (5): 50-54.

21. Hassler A, Lieb A, Seidel D, Cesaro S, Greil J, Klimko N, Khostelidi S, Solopova G, Ogunc D, Graeff LD, Cornely OA, Vehreschild MJGT, Lehrnbecher T. Disseminated Fusariosis in Immunocompromised Children-Analysis of Recent Cases Identified in the Global Fungiscope Registry. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2017; 36 (2): 230-231.

22. Nucci M, Marr KA, Vehreschild MJ, de Souza CA, Velasco E, Cappellano P, Carlesse F, Queiroz-Telles F, Sheppard DC, Kindo A, Cesaro S, Hamerschlak N, Solza C, Heinz WJ, Schaller M, Atalla A, Arikan-Akdagli S, Bertz H, Galvão Castro CJr, Herbrecht R, Hoenigl M, Härter G, Hermansen NE, Josting A, Pagano L, Salles MJ, Mossad SB, Ogunc D, Pasqualotto AC, Araujo V, Troke PF, Lortholary O, Cornely OA, Anaissie E. Improvement in the outcome of invasive fusariosis in the last decade. Clin. Microbiol. Infect. 2014; 20 (6): 580-585.

© Кветная А.С., Железова Л.И., 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-35-40 https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-35-40

А.С. Кветная, Л.И. Железова

# CLOSTRIDIUM DIFFICILE-ACCOЦИИРОВАННАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ С ДИАРЕЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России», г. Санкт-Петербург, РФ



Цель исследования – установить частоту распространения Cl. difficile-ассоциированной инфекции (СПІ), в т.ч. и частоту формирования бактерионосительства токсигенных штаммов возбудителя у детей с острыми кишечными инфекциями (ОКИ), и провести сравнительную оценку характера течения, условий и факторов, способствующих развитию клинических форм болезни и бактерионосительства. Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 583 детей в возрасте от 3 мес до 18 лет, лечившихся в период 2011-2016 гг. в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург) по поводу ОКИ вирусной и бактериальной природы (моно- и микст-), в т.ч. 89 детей с подтвержденным диагнозом «CDI». В структуре ОКИ у детей клинически выраженная Cl. difficile-ассоциированная инфекция составила 12,7% (n=74), бактерионосительство токсигенных штаммов  $Cl.\ difficile-2.6\%\ (n=15)$ , средний возраст детей $-2.9\pm1.6$ лет. Установлены основные факторы риска развития СОІ у детей с ОКИ и разработаны критерии дифференциальной диагностики CDI и бактерионосительства токсигенных штаммов Cl. difficile.

Ключевые слова: дети, Cl. difficile-ассоциированная инфекция, эпидемиология, клиника, диагностика.

Цит.: А.С. Кветная, Л.И. Железова. Clostridium difficile-ассоциированная инфекция у детей с диареей: эпидемиология, клиника и диагностика. Педиатрия. 2019; 98 (1): 35-40.

A.S. Kvetnaia, L.I. Zhelezova

## CLOSTRIDIUM DIFFICILE-ASSOCIATED INFECTION IN CHILDREN WITH DIARRHEA: EPIDEMIOLOGY, CLINICAL PRESENTATION AND DIAGNOSTICS

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Russian Federal Biomedical Agency, St. Petersburg, Russia

Контактная информация:

**Кветная Ася Степановна** — ведущий научный сотрудник, д.м.н., проф. отдела медицинской микробиологии и молекулярной микробиологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России

Адрес: Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9

Тел.: (911) 713-64-96, E-mail: asya41@mail.ru Статья поступила 3.05.18, принята к печати 6.09.18.

Contact Information:

Kvetnaya Asya Stepanovna - leading researcher, MD., prof. of Medical Microbiology and Molecular Microbiology Department, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Russian Federal Biomedical Agency Address: Russia, 197022, St. Petersburg,

Professora Popova str., 9

Tel.: (911) 713-64-96, E-mail: asya41@mail.ru Received on May 3, 2018, submitted for publication on Sep. 6, 2018.