

Инвазивный аспергиллез у детей в Санкт-Петербурге

Н.Н. Климко¹, С.Н. Хостелиди¹, Ю.В. Борзова¹, О.В. Шадринова¹, Е.А. Десятник¹, М.О. Попова²,
А.Г. Волкова², Т.С. Богомолова¹, Р.А. Аравийский¹, С.М. Игнатьева¹, Л.С. Зубаровская²,
А.С. Колбин³, Э.Г. Бойченко³, Н.В. Медведева⁴, М.Б. Белогурова⁴, Б.В. Афанасьев²

¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург;

²Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

³Детская городская больница №1, Санкт-Петербург; ⁴СПб ГУЗ «Городская больница №31», Санкт-Петербург

Контакты: Николай Николаевич Климко n_klimko@mail.ru

Обследовано 567 больных инвазивным аспергиллезом в 19 стационарах Санкт-Петербурга с 1998 по 2012 г. Известно, что инвазивный аспергиллез — оппортунистическая инфекция с высокой летальностью, наиболее тяжело протекающая у детей. Мы проанализировали факторы риска, этиологию, основные клинические признаки и особенности тактики лечения инвазивного аспергиллеза у детей.

Ключевые слова: внутрибольничный, гемобластозы, инвазивный аспергиллез, антифунгальная терапия, вориконазол

Invasive aspergillosis in children in Saint-Petersburg

N.N. Klimko¹, S.N. Khostelidi¹, Y.V. Borzova¹, O.V. Shadrivova¹, E.A. Desyatnik¹, M.O. Popova²,
A.G. Volkova², T.S. Bogomolova¹, R.A. Araviyskiy¹, S.M. Ignatyeva¹, L.S. Zubarovskaya², A.S. Kolbin³,
E.G. Boychenko³, N.V. Medvedeva⁴, M.B. Belogurova⁴, B.V. Afanasiev²

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

²Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia;

³Children Municipal Hospital №1, Saint Petersburg; ⁴Municipal Hospital №31, Saint Petersburg

We observed 567 patients with invasive aspergillosis in 19 hospitals of St.-Petersburg from 1998 to 2012 years. It is known that invasive aspergillosis is a severe opportunistic infection with high mortality. The most severe invasive aspergillosis we observed in children. We analyzed the risk factors, etiology, basic clinical signs and treatment of invasive aspergillosis in children.

Key words: nosocomial, gaemablastosis, invasive aspergillosis, antifungal therapy, voriconazole

Введение

Инвазивный аспергиллез (ИА) — тяжелое заболевание, характеризующееся высокой летальностью (50–100 %) [3, 13]. Проведенные ранее исследования показали, что в группу высокого риска развития ИА входят онкогематологические больные с длительной нейтропенией (на фоне цитостатической терапии), а также реципиенты аллогенных трансплантатов костного мозга [19, 26]. 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. Наиболее часто ИА у детей развивается в период госпитализации. Увеличение числа больных внутрибольничным ИА приводит к увеличению срока пребывания пациентов в стационаре, большим экономическим затратам и повышению показателя летальности [1, 4, 6]. В РФ проблема ИА у данной группы больных не изучена.

Цель нашего исследования — изучить распространенность, факторы риска, этиологию, основные клинические признаки и особенности тактики лечения ИА у детей.

Материалы и методы

В ходе совместной научно-исследовательской работы создан регистр больных ИА. Наблюдали 567 пациентов в 19 многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга в течение 14 лет (1998–2012 гг.). Учитывали более 150 показателей, включающих данные об анамнезе заболевания и жизни больных, наличие факторов риска развития ИА, результаты обследования и лечения.

Лабораторная диагностика включала микроскопическое и культуральное исследование. Из образцов биосубстратов (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), отделяемое из околоносовых придаточных пазух и др.) готовили препараты в просветляющей жид-

кости (10 % раствор КОН в 10 % водном растворе глицерина) с добавлением флуоресцирующего маркера (калькофлуор белый). Окрашенный препарат просматривали в люминесцентном микроскопе, отмечали наличие септированных нитей мицелия, ветвящихся под углом 45°. Для определения галактоманнана в сыворотке крови, БАЛ и спинномозговой жидкости (СМЖ) использовали двойной иммуноферментный метод (EIA), зарегистрированный в Европе как «Platelia *Aspergillus*». Наличие галактоманнана оценивали путем сравнения оптической плотности исследуемого материала и образца в спектрофотометре, содержащего 1 нг/мл галактоманнана. Диагностически значимым считали индекс выше 0,5 в сыворотке крови и СМЖ и выше 1,0 в БАЛ.

Биопсийный, операционный или секционный материал после фиксации формалином подвергали обезвоживанию и заливали в парафиновые блоки, из которых изготавливали срезы толщиной 4 мкм. В дальнейшем срезы окрашивали гематоксилином-эозином, проводили PAS-реакцию и окраску по методу Гомори-Грокотта для выявления элементов гриба в тканях. Для диагностики ИА проводили компьютерную томографию (КТ) легких в режиме высокого разрешения, магнитно-резонансную томографию (МРТ), фибробронхоскопию, плевральные и люмбальные пункции, пункции придаточных пазух носа, а также биопсию тканей.

Диагностировали ИА и оценивали эффективность антифунгальной терапии на основании критериев, предложенных Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) и группой, исследующей микозы (MSG), Национального института алергологии и инфекционных заболеваний (NIAID) США [12, 28].

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались с использованием программной системы Statistica for Windows (версия 6.1).

Результаты

Мы наблюдали 567 больных ИА в возрасте от 1 года до 76 лет (медиана возраста – 36 ± 19 лет). Мужчин – 301 (53 %, медиана возраста – 34 ± 20 лет), женщин – 266 (47 %, медиана возраста – 36 ± 18 лет). Среди них: детей – 121 (21 %), взрослых – 446 (79 %).

В первой когорте больных (дети) распределение по полу было следующим: больных мужского пола – 54 %, женского – 46 %. Возраст больных – от 1 до 17 лет (медиана 10 ± 5 лет). Среди взрослых: мужчин – 55 %, женщин – 45 %. Возраст больных – 18–76 лет (медиана возраста – 44 ± 15 лет).

Течение развития заболевания удалось проследить у двух третей больных. Оказалось, что у 90 % детей ИА развивался в стационаре более 3 дней от начала госпитализации, в то время как у взрослых внутрибольничный ИА развился только в 67 % случаев ($p = 0,0007$).

У всех обследованных больных были изучены фоновые заболевания. Их анализ показал, что преимуще-

ственно ИА развивается у детей с гематологической патологией (92 % vs 84 %; $p = 0,059$). В то же время у взрослых, несмотря на то что гематологические заболевания являются основными, ИА развивался и на фоне хронических заболеваний бронхолегочной системы, таких как хронический обструктивный бронхит, туберкулез и т.д. (10 % vs 1 %; $p = 0,005$).

Наиболее часто у гематологических больных диагностировали острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), неходжкинскую лимфому (НХЛ), лимфогранулематоз, реже ИА развивался на фоне хронических лейкозов, миелодиспластического синдрома (МДС), миеломной болезни, острого нелимфобластного лейкоза и промиелоцитарного лейкоза, в единичных случаях фоновыми заболеваниями были апластическая анемия, волосатоклеточный лейкоз и эозинофильный лейкоз (табл. 1).

Таблица 1. Структура гематологических заболеваний у детей и взрослых, больных ИА

Нозология (МКБ-10)	Дети (n = 112), %	Взрослые (n = 375), %
ОЛЛ	47*	17*
ОМЛ	28	35
Лимфогранулематоз	6	8
Хронический миелоидный лейкоз	3	7
МДС	2	4
Острый лейкоз неуточненного клеточного типа	6	3
Апластическая анемия	6	1
Эозинофильный лейкоз	1	0,3
НХЛ	1	13
Хронический лимфобластный лейкоз	–	5
Миеломная болезнь	–	4
Волосатоклеточный лейкоз	–	1

* – $p < 0,05$.

Следует отметить, что ИА достоверно чаще развивался у детей, больных ОЛЛ (47 % vs 17 %; $p = 0,0003$).

Изучение факторов риска показало, что после или во время цитостатической ПХТ ИА развивался у 90 % детей и 83 % взрослых ($p > 0,05$), преимущественно после 4-го курса ПХТ. Длительный агранулоцитоз выявляли у 88 % больных детей и 73 % взрослых ($p = 0,0068$), медиана – 19 и 20 дней соответственно ($p > 0,05$). Лимфоцитопению определяли почти одинаково часто у больных обеих групп (63 % vs 65 %), медиана – 23 и 21 день соответственно ($p > 0,05$). Соотно-

шение больных, получавших глюкокортикостероиды (ГКС), – 80 % vs 54 %; $p = 0,000016$. Средняя продолжительность применения ГКС (медиана) – 9 и 14 дней соответственно ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2. Факторы риска и фоновые состояния у детей и взрослых, больных ИА

Факторы риска и фоновые состояния	Дети (n = 121), %	Взрослые (n = 35), %	P – уровень значимости различий
ПХТ	90	83	0,102037
Число курсов ПХТ	медиана – 4	медиана – 4	0,903000
Агранулоцитоз	88*	73*	0,006845
Длительность агранулоцитоза	медиана – 19	медиана – 20	0,795199
Лимфоцитопения	63	65	0,688043
Длительность лимфоцитопении	медиана – 23	медиана – 21	0,688043
ГКС	80*	54*	0,000016
Длительность приема ГКС	медиана – 9	медиана – 14	0,791232
Аллогенная трансплантация кроветворных стволовых клеток (алло-ТКСК)	46*	28*	0,000352

* – $p < 0,05$.

В связи с длительным агранулоцитозом и лимфоцитопенией у больных ИА им назначали стимуляторы гемопоэза. Стимуляторы гемопоэза (филграстим, ленограстим) получали 38 % больных детей и 34 % взрослых. После алло-ТКСК ИА развивался у 46 % больных детского возраста и у 28 % взрослых ($p = 0,000352$).

В обеих когортах больных практически одинаково часто наблюдали сопутствующую или недавно перенесенную бактериальную инфекцию (29 % vs 33 %; $p > 0,05$). Наиболее часто диагностировали бактериальный сепсис. При обследовании выделяли следующих возбудителей – *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*.

В то же время при сравнительной оценке влияния предшествующих вирусных инфекций на развитие ИА оказалось, что у больных ИА детей данную патологию наблюдали почти в 2 раза чаще (30 % vs 16 %; $p = 0,01$). Выявляли преимущественно цитомегаловирусную инфекцию, *Herpes zoster*, гепатиты В и С.

Исследование показало, что наиболее частый клинический вариант ИА в обеих группах – поражение легких (90 % vs 93 %; $p > 0,05$). Также наблюдали поражение придаточных пазух носа (ППН) (7 % vs 7 %; $p > 0,05$), центральной нервной системы (ЦНС) (5 % vs

4 %; $p > 0,05$). В единичных случаях наблюдали поражение глазного яблока, остеомиелит, эндокардит, поражение печени и селезенки. У 7 % больных детей выявляли поражение 2 и более органов, преимущественно – легких и ППН (5 %), легких и ЦНС (2 %). Поражение 2 и более органов развилось у 4 % взрослых, больных ИА, – легких и ППН (2 %), легких и ЦНС (2 %).

Основными клиническими проявлениями были: повышение температуры тела выше 38,5 °С. Следует обратить внимание, что лихорадка не всегда сопровождала развитие микотической патологии у больных обеих групп (86 % vs 87 %). Реже больные предъявляли жалобы на кашель (73 % vs 68 %), одышку (48 % vs 52 %), кровохарканье (11 % vs 14 %), бронхообструктивный (16 % vs 15 %) и локальный болевой (18 % vs 19 %) синдромы.

Для диагностики ИА использовали КТ легких в режиме высокого разрешения у 96 % больных детей и 97 % больных ИА взрослых (табл. 3).

Таблица 3. КТ-признаки поражения легких у больных ИА детей и взрослых

КТ-признаки поражения легких	Дети (n = 116), %	Взрослые (n = 433), %	P – уровень значимости различий
Очаговое поражение	67	59	0,129261
Двустороннее поражение	65	66	0,858346
Инфильтративное поражение	40	51	0,088919
Одностороннее поражение	35	34	0,810281
Диффузное поражение	33	37	0,426861
Симптом «матового стекла»	25	27	0,646173
Симптом «серпа»	6	12	0,073102
Симптом «ореола»	4	4	0,868027

Наиболее часто на КТ выявляли очаговые поражения легких. У более половины больных процесс был распространенным с вовлечением обоих легких, у трети больных – диффузным. Специфические признаки поражения легких (симптомы «серпа» и «ореола») выявляли редко. Данное обстоятельство, возможно, связано с несколько запаздывающей диагностикой, что объясняется нередко тяжелым состоянием больных.

Мы проводили исследование крови, БАЛ и СПЖ с целью выявления галактоманна методом «Platelia *Aspergillus*». Из 91 % обследованных детей, больных ИА,

тест был положительным у 81 %. У обследованных 88 % взрослых галактоманнан обнаружили у 83 % больных.

Микологическое исследование биосубстратов (мокрота, БАЛ, СМЖ и т.д.) проводили 45 и 56 % больным в обеих группах. При этом выявляли наличие мицелия у 18 % vs 26 % ($p > 0,05$), а положительный результат культурального исследования – у 28 % vs 38 % ($p > 0,05$) больных соответственно.

При обследовании было получено 15 изолятов *Aspergillus* spp. от 13 больных ИА детей и 87 изолятов от 78 взрослых, больных ИА (табл. 4).

Таблица 4. Возбудители внутрибольничного и внебольничного ИА

Возбудитель	Дети		Взрослые	
	абс.	изоляты (n = 15)	абс.	изоляты (n = 87)
<i>A. fumigatus</i>	9	60 %	39	45 %
<i>A. niger</i>	2	13 %	31	35 %
<i>A. nidulans</i>	2	13 %	–	–
<i>A. flavus</i>	1	7 %	15	17 %
<i>A. ochraceus</i>	1	7 %	2	2 %
<i>A. versicolor</i>	–	–	1	1 %
Два и более	2	13 %	9	10 %

Установлены особенности этиологии ИА у детей и взрослых. Основными изолятами, выделенными от больных детей, были *A. fumigatus* (60 %), реже – *A. niger* (13 %) и *A. nidulans* (13 %). У больных взрослых высевали – *A. fumigatus* (45 %), *A. niger* (35 %), *A. flavus* (17 %), *A. ochraceus* (2 %), *A. versicolor* (1 %). У 2 детей с ИА из одного биосубстрата выделяли 2 и более видов *Aspergillus* spp.: *A. fumigatus* и *A. ochraceus*, *A. fumigatus* и *A. nidulans*. Таким образом, у больных ИА детей мы выделяли возбудителя реже, и основным патогеном был *A. fumigatus*.

Диагноз ставили на основании критериев European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group, 2008 г. Данные дефиниции позволили на основании наличия факторов риска, клинических проявлений, полученных результатов инструментальных, серологических, микологических исследований расценить ИА как «возможный», «вероятный» и «доказанный». Соответственно, ИА «возможный» диагностировали у 26 % детей и 31 % взрослых, «вероятный» – у 68 % детей и 60 % взрослых, «доказанный» – у 6 % детей и 9 % взрослых.

Достоверно чаще больным ИА детям проводили эмпирическую антимикотическую терапию (47 % vs 25 %; $p = 0,00016$).

Всем больным проводили антимикотическую терапию, за исключением 16 пациентов (диагноз был

установлен посмертно). Проведенный анализ показал, что наиболее часто для лечения ИА использовали вориконазол, итраконазол, амфотерицин В (АмВ). Применяли также каспофунгин, позаконазол, липидные комплексы АмВ, изавуконазол. Более 80 % больных в обеих группах получали последовательно 2 и более антимикотика, 12 % пациентов с ИА получали комбинированную антимикотическую терапию (табл. 5).

Таблица 5. Антифунгальная терапия ИА

Антифунгальная терапия	Дети, %	Взрослые, %
Вориконазол	52	49
АмВ	47	58
Каспофунгин	27	20
Итраконазол	24*	56*
Позаконазол	8	7
Липидный комплекс АмВ	6	1
Липосомальный АмВ	3	3
Изавуконазол	–	1
Два и более антимикотиков	87	85
Комбинированная терапия	16*	7*

* – $p < 0,05$.

Продолжительность лечения больных ИА детей была от 2 до 300 дней (медиана – 39 ± 71). Лечение больных ИА взрослых было более длительным – от 2 до 464 дней (медиана – 45 ± 83).

Хирургическое лечение (гайморотомии, лобэктомии) провели 3 % детей с ИА и 4 % взрослых. Вторичную профилактику развития микотической инфекции проводили 15 % больных обеих групп.

Анализ общей выживаемости (ОВ) больных ИА показал, что в течение 3 мес выживает 69 % vs 75 %, в течение 6 мес – 59 % vs 61 %, 12 мес – 45 % vs 41 % соответственно.

Анализ выживаемости гематологических больных ИА показал, что в течение 3 мес выживает 67 % vs 75 %, в течение 6 мес – 55 % vs 69 %, 12 мес – 41 % vs 38 % соответственно. Причем анализируя показатели до 2005 г. и позже, оказалось, что выживаемость за последние годы значительно улучшилась. Выживаемость больных ИА детей с гематологической патологией в течение 3 мес до 2005 г. была 58 %, после 2005 г. – 70 %, выживаемость взрослых – 54 % и 79 % соответственно.

Достигнутый успех мы связали с применением нового антифунгального препарата – вориконазола. Вориконазол использовали у 52 % больных ИА детей (до 2005 г. препарат в РФ не был зарегистрирован). Кумулятивная доля выживших больных ИА детей с онко-

гематологическими фоновыми заболеваниями в период 2005–2010 гг., в течение 12 мес получавших вориконазол, была 54 %, доля выживших в этот же период среди пациентов, не получавших вориконазол, – 22 % ($p = 0,01$) (рис. 1).

Мы проанализировали влияние различных факторов на выживаемость детей, больных ИА (пол и возраст больного, факторы риска ИА, сопутствующая патология, клинический вариант ИА, применение антифунгальных препаратов). Установили, что ОВ достоверно ухудшают: тяжелое течение реакции «трансплантат против хозяина» после алло-ТКСК (52 % vs 86 %; $p = 0,056$), длительность агранулоцитоза более 21 дня (49 % vs 65 %; $p = 0,012$), длительная лимфоцитопения (43 % vs 78 %; $p = 0,01$), сопутствующая вирусная инфекция (58 % vs 72 %; $p = 0,011$).

Достоверно улучшают в течение 12 мес показатели выживаемости больных ИА детей применение вориконазола (87 % vs 36 %; $p = 0,01$), комбинированная антимикотическая терапия (71 % vs 33 %; $p = 0,025$), использование антимикотиков для вторичной профилактики (90 % vs 17 %; $p = 0,000001$).

Обсуждение

Микотические инфекции у детей все чаще встречаются в последние годы. Наиболее распространенной инфекцией остается кандидоз, но и другие микозы диагностируют нередко [3, 22]. Одной из наиболее тяжело протекающих инфекций с высокой летальностью является ИА [2, 8, 23].

В настоящее время повсеместно отмечается рост внутрибольничных инфекций, вызванных микромице-

тами, что обусловлено не только совершенствованием методов диагностики, но и увеличением числа иммунокомпрометированных пациентов [1, 4, 5]. Так, например, исследователи отмечают, что частота внутрибольничных инвазивных микозов увеличилась с 0,4 до 3,1 % по аутопсиям в период с 1978 по 1992 г. [7, 9, 17]. Частота внутрибольничных микотических инфекций в США в 80-х годах XX века увеличилась с 2,0 до 3,8 на 1000 пациентов [8, 23].

Нами впервые в Санкт-Петербурге создан регистр больных ИА. В него вошли 567 пациентов с ИА, госпитализированных в период с 1998 по 2012 г. в 19 многопрофильных стационаров Санкт-Петербурга (рис. 2).

В регистр включены более 150 показателей (пол, возраст, основное заболевание, факторы риска, профилактика, эмпирическая терапия, локализация микотической инфекции, клинические проявления, показатели клинического и биохимического анализов крови, изменения на КТ и МРТ, микроскопическое и культуральное исследования биосубстратов, уровень галактоманна в сыворотке крови, БАЛ и других биосубстратах, антимикотическая терапия, выживаемость).

Согласно критериям EORTC/MSG (2008) и ВОЗ внутрибольничный ИА был диагностирован у 90 % больных детей и 67 % взрослых. Единичные публикации, посвященные распространенности внутрибольничного ИА, демонстрируют сходные показатели, однако они, как правило, основаны на анализе отдельных публикаций по этой проблеме либо проведены среди менее многочисленной популяции больных ИА [10, 11, 29].

Анализ демографических показателей свидетельствует, что ИА развивается преимущественно в возрасте 37–40 лет [13]. Наше исследование показало, что

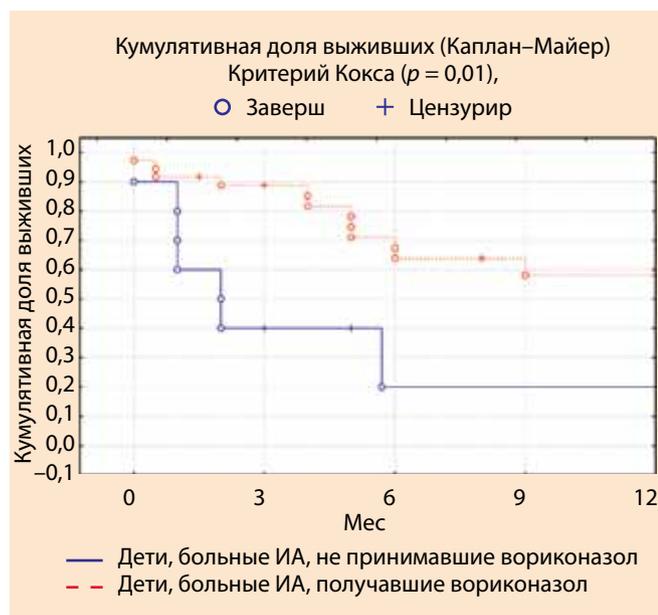


Рис. 1. Влияние применения вориконазола на ОВ детей с гематологической патологией, больных ИА

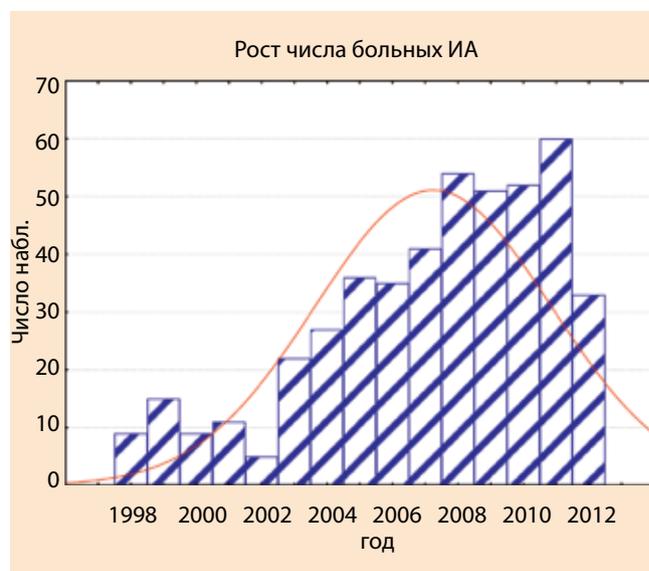


Рис. 2. Рост числа больных ИА в Санкт-Петербурге

средний возраст больных ИА составляет 36 лет, что сходно с международными данными.

Нами был проведен анализ фоновых заболеваний. Наиболее часто ИА у детей развивался на фоне ОЛЛ (47 % vs 17 %; $p = 0,004$). У взрослых ИА достоверно чаще развивался на фоне заболеваний бронхолегочной системы (10 % vs 1 %; $p = 0,005$). Только у 1 ребенка ИА развился после туберкулеза. Данное обстоятельство может свидетельствовать о том, что у взрослых развитию ИА предшествует колонизация грибами рода *Aspergillus* бронхиального дерева и при появлении «благоприятных» для микроорганизмов условий развивается ИА.

Основными факторами риска ИА у детей являются длительный агранулоцитоз (88 %) и лимфоцитопения (63 %), прием ГКС (80 %). Проведенные ранее исследования демонстрируют, что ИА развивается у 54–85 % больных с агранулоцитозом и у 50–55 % больных с лимфоцитопенией [2, 11, 15, 19]. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что такие факторы риска, как агранулоцитоз и длительный прием ГКС, более характерны для детей, страдающих ИА.

ИА у детей достоверно чаще развивался после алло-ТКСК. Согласно данным проведенных ранее международных исследований, к группе высокого риска развития ИА относят, в первую очередь, больных с длительной нейтропенией вследствие интенсивной терапии цитостатиками, широко применяемой в последние годы при гемобластозах. Так, у больных острыми лейкозами частота ИА составляет от 5 до 24 %, у реципиентов алло-ТКСК частота ИА составляет от 5 до 26 %, у реципиентов аутологичных ТКСК – менее 5 % [10, 14, 17, 27]. У наблюдаемых нами детей ИА развивался в 46 % случаев после алло-ТКСК. Однако данное обстоятельство, возможно, связано с тем, что гематологические больные детского возраста в силу агрессивного течения основного заболевания чаще нуждаются в ТКСК.

В результате микологического обследования мы выявили различия в этиологии внутрибольничного и внебольничного ИА. Возбудителями ИА у детей были *A. fumigatus*, реже выделяли другие микромицеты. У взрослых пациентов выделяли значительно более широкий спектр *Aspergillus* spp. (*A. fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus*, *A. ochraceus*, *A. versicolor*). Согласно результатам ретроспективного анализа R. Vonberg и P. Gastmeier (2006), возбудителями ИА были: *A. fumigatus* у 43 % больных, 2-й по частоте возбудитель – *A. flavus* (28 %), реже – другие виды [10, 29].

Анализ результатов проведенного нами исследования, а также данные литературных источников свидетельствуют о том, что наиболее частой клинической формой ИА является поражение легких. Реже диагностировали поражение ППН, ЦНС и других органов. В то же время у 7 % детей и 4 % взрослых больных ИА отмечали поражение 2 и более органов. На основании

полученных результатов можно сделать вывод, что у детей чаще развивается диссеминация патологического процесса. Известно, что клинические проявления ИА неспецифичны и во многом зависят от локализации инфекционного процесса [3, 12, 14]. В обеих группах пациенты предъявляли жалобы на лихорадку, кашель, одышку, локальные боли, кровохарканье.

Практически всем больным была выполнена КТ легких в режиме высокого разрешения. Специфические признаки поражения легких выявляли редко. Однако следует учесть, что на первых этапах нашего исследования КТ не была рутинным методом обследования больных с данной патологией, что, возможно, и явилось причиной отсутствия достоверных результатов, подтверждающих, что раннее проведение КТ органов грудной полости влияет на выживаемость больных. В то же время зарубежные исследования продемонстрировали, что систематическое применение КТ с целью выявления ранних признаков поражения легких у больных с высоким риском развития ИА достоверно снижает общую и атрибутивную летальность [16, 21, 22].

Исследование показало эффективность теста «Plate-*lia Aspergillus*» у больных ИА детей и взрослых (81 % vs 83 %), что сходно с зарубежными данными.

В нашей работе «доказанный» и «вероятный» ИА диагностировали у 6 % и 68 % больных детей соответственно. Подобные зарубежные исследования продемонстрировали, что «доказанный» и «вероятный» ИА диагностировали у 75 % общей популяции больных ИА. Подобные данные получены и в ряде других исследований [12, 14, 24, 25].

Предыдущий анализ данных регистра продемонстрировал, что все больные, не получавшие антифунгальную терапию, погибли. Для лечения детей с ИА наиболее часто использовали вориконазол. Следует отметить, что использование вориконазола позволило значительно улучшить выживаемость больных ИА. Эффективность вориконазола проанализирована во многих исследованиях у различных категорий больных (реципиентов алло- и ауто-ТКСК, пациентов с нейтропенией и без нее) и составляет, по литературным данным, от 48 до 63 % [19–21, 28].

Выводы

У детей, течение заболевания которых осложнилось ИА:

1. ИА развивается в 90 % всех случаев как внутрибольничная инфекция.
2. Достоверно чаще фоновым заболеванием является гематологическая патология.
3. Основные факторы риска развития внутрибольничного ИА: цитостатическая ПХТ (90 %), длительный агранулоцитоз (88 %) и лимфоцитопения (63 %), применение ГКС (80 %), а также алло-ТКСК (46 %).
4. Основной возбудитель – *A. fumigatus* (60 %).

5. ОВ в течение 12 мес составила 45 %. Достоверно улучшают показатели выживаемости больных внутрибольничным ИА применение вориконазола ($p = 0,01$), комбинированная антимикотическая терапия ($p = 0,025$) и использование антимикотиков для вторичной профилактики ($p = 0,000001$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Внутрибольничные инфекции. Под ред. Р.П. Венцеля, 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2004. 840 с.
2. Климов Н.Н. Инвазивный аспергиллез у гематологических и онкологических больных. Онкогематол 2006;1(1):14–21.
3. Климов Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. М.: Ви Джи Групп, 2008. 336 с.
4. Козлов Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль. Клинический микробиол и антимикроб химиотерапия 2000;1(2):16–30.
5. Фокин А.А., Галкин Д.В., Мищенко В.М. и др. Уроки эпидемиологических исследований нозокомиальных инфекций в России. Клинический микробиол и антимикроб химиотерапия 2008;10(1):4–14.
6. Хостелиди С.Н. Клинико-лабораторные особенности внутрибольничного инвазивного аспергиллеза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2011. 22 с.
7. Baddley J.W., Andes D.R., K.A. Marr et al. Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 2010;50:1559–67.
8. Beck-Sagué C., Jarvis W.R. National Nosocomial Infection Surveillance System. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in United States, 1980–1990. J Infect Dis 1993;167(5):1247–51.
9. Boon A.P., O'Brien D., Adams D.H. 10-year review of invasive aspergillosis detected at necropsy. J Clin Pathol 1991;44(6):452–4.
10. Burgos A., Zaoutis T.E., Dvorak C.C. et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. Pediatrics 2008;5:1286–94.
11. Cornillet A., Camus C., Nimubona S. et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. Clin Infect Dis 2006;43(5):577–84.
12. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P. et al. 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. Clin Infect Dis 2008;46:1813–21.
13. Denning D.W. Aspergillosis. UK: United Kingdom Copyright, 2007. 76 p.
14. ESIL-3. 2009//http://www.eortc.be/cervices/unit/dg/documents/06. Antifungaltherapy.pdf
15. Gerson S.L., Talbot G.H., Hurwitz S. et al. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1984;100:345–51.
16. Greene R.E., Schlamm H.T., Oestmann J.W. et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. Clin Infect Dis 2007;44:373–9.
17. Groll A.H., Shah P.M., Mentzel C. et al. Trends in the postmortem epidemiology of fungal infections at a university hospital. J Infect Dis 2000;31:23–32.
18. Herbrecht R., Denning D.W., Patterson T.F. et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002;347:408–15.
19. Hoenigl M., Zollner-Schwetz I., Sill H. et al. Epidemiology of invasive fungal infections and rationale for antifungal therapy in patients with hematological malignancies. Mycoses 2011;54(5):454–9.
20. Hoffman H.L., Rathbun R.C. Review of the safety and efficacy of voriconazole. Exp Opin Invest Drugs 2002;11(3):409–29.
21. Horger M., Einsele H., Schumacher U. et al. Invasive pulmonary aspergillosis: frequency and meaning of the «hypodense sign» on unenhanced CT. Br Radiol 2005;78:697–703.
22. Lehrnbecher T., Groll A.H. Invasive fungal infections in the pediatric population. Expert Rev Anti Infect Ther 2011;9:275–8.
23. McNeil M.M., Nash S.L., Hajjeh R.A. et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980–1997. Clin Infect Dis 2001;33:641–7.
24. Meersseman W., Lagrou K., Maertens J. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:27–34.
25. Nivoix Y., Velten M., Letscher-Bru V. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 2008;47(9):1176–84.
26. Pagano L., Cairra M., Candoni A. et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. Haematologica 2006;47(8):1068–75.
27. Rotstein C., Cummings K.M., Tidings J. et al. An outbreak of invasive aspergillosis among allogeneic bone marrow transplants: a case-control study. Infect Control 1985;6(9):347–55.
28. Segal B.H., Herbrecht R., Stevens D.A. 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. Clin Infect Dis 2008;47:674–83.
29. Vonberg R.P., Gastmeier P. Nosocomial aspergillosis in outbreak settings. J Hosp Infect 2006;63(3):246–54.