

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 07.05.2019

Принята к печати 24.06.2019

Инвазивный аспергиллез у детей в дебюте острого миелобластного лейкоза

Ю.В. Диникина^{1,3}, О.В. Шадривова², М.Б. Белогурова^{1,3}, Н.Н. Дохина¹, С.Н. Хостелиди², С.М. Игнатьева², Т.С. Богомолова², Н.Н. Клишко²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Минздрава России, Санкт-Петербург

Контактная информация:
Диникина Юлия Валерьевна, канд. мед. наук, заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России.
Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2
E-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Инвазивный аспергиллез (ИА) – угрожающее жизни осложнение у детей с онкогематологическими заболеваниями. Риск развития ИА наиболее высок у больных с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). В статье представлен случай успешного лечения ИА в дебюте ОМЛ у пациента с синдромом Дауна, а также анализ ИА у детей с ОМЛ по данным регистра и обзор литературы. Общее число пациентов – 46, из них с ОМЛ – 16 (34,7%); ИА диагностировали в дебюте ОМЛ у 3 (18,75%) пациентов. Факторами риска развития ИА были длительный агранулоцитоз (100%) и лимфоцитопения (81%). Основные клинические проявления: повышение температуры тела выше 38,5 °С (93,7%), кашель (75%) и дыхательная недостаточность (43,7%). Поражение легких отмечено у 93,7% больных; более двух очагов поражения – у 12,5%; эндофтальмит – у 6,25%. На основании результатов обследования «вероятный» ИА был диагностирован у 87,5%, «доказанный» – у 12,5% больных. Антимикотическую терапию получили 100% пациентов, монотерапию вориконазолом – 50%, комбинацию антимикотиков – 33,3%. Общая 12-недельная выживаемость составила 87,5%. Родители дали согласие на использование информации в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез, дети, онкогематология, острый лейкоз, антифунгальная терапия

Диникина Ю.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (3): 88–95.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-88-95

© 2019 by NMRC PHOI

Received 07.05.2019

Accepted 24.06.2019

Invasive aspergillosis in children in debut of acute myeloid leukemia

Y.V. Dinikina^{1,3}, O.V. Shadrivova², M.B. Belogurova^{1,3}, N.N. Dokhina¹, S.N. Khostelidi², S.M. Ignatyeva², T.S. Bogomolova², N.N. Klimko²

¹ Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 1/28 Santyago-de-Kuba str., Saint-Petersburg

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya str., Saint-Petersburg

Invasive aspergillosis (IA) is a life-threatening complication in pediatric patients with hematological malignancies. The highest incidence rates of IA were found in pediatric patients with acute myeloid leukemia (AML). We presented a case of successful treatment of IA in a patient with debut of AML with Down syndrome, analysis of IA cases in children with AML according data of the register and a literature review. 46 pediatric patients with IA were included, among them 16 (34.7%) with AML. In 3 (18.75%) pts AML was diagnosed in presentation of AML. Risk factors of IA were prolonged neutropenia (100%) and lymphocytopenia (81%). The most common clinical signs were: fever > 38.5 °C (93.7%), cough (75%) and respiratory failure (43.7%). The lung involvement was diagnosed in 93.7% of pts, more than 2 sites of IA – in 12.5%, endophthalmitis – in 6.25%. Typical imaging finding was «halo sign» – 37.5%. According received results «probable IA» was diagnosed in 87.5% of pts and «proven» in 12.5%. Antifungal treatment received 100% of patients, with voriconazole only – 50%, combined antifungal therapy – 33.3%. Overall 12-week survival was 87.5%. Parents patients agreed to use personal data in research and publications.

Key words: invasive aspergillosis, children, oncohematology, acute leukemia, antifungal therapy

Dinikina Y.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (3): 88–95.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-88-95

Correspondence:
Yulia V. Dinikina MD, PhD, Head of the Department of pediatric oncohematology and SCT Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg.
Address: Russia, 197341, St. Petersburg, Akkuratova st., 2
E-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Инвазивный аспергиллез (ИА) – осложнение, угрожающее жизни, у детей с онкогематологическими заболеваниями. Наиболее высок риск развития ИА у больных с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). Мы приводим описание случая успешного лечения ИА в дебюте ОМЛ у пациента с синдромом Дауна.

Проведен анализ данных регистра больных ИА за период с 1997 по 2018 год: 46 детей в возрасте от 0 до 18 лет, в том числе 16 (34,7%) пациентов с ОМЛ, получавших противоопухолевую терапию без использования трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК); 21 (45,6%) – с другими гемобластозами и 9 (19,5%) больных с солидными опухолями.

Выполнен анализ данных литературы по особенностям ИА у детей как в дебюте заболевания, так и в период постцитостатической иммуносупрессии. Для постановки диагноза ИА использовали критерии Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC/MSG, 2008). С диагностической целью выполняли компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК) в режиме высокого разрешения, фибробронхоскопию (ФБС) с забором бронхоальвеолярного лаважжа (БАЛ) и последующими микроскопическим, культуральным и серологическим исследованиями. Наличие галактоманна (ГМ) в сыворотке крови и БАЛ определяли иммуноферментным методом с использованием специфической диагностической тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (BIO-RAD Laboratories, США). Диагностически значимым считали индекс оптической плотности (ИОП) более 0,5 в сыворотке крови и более 1,0 – в БАЛ.

Описание клинического случая

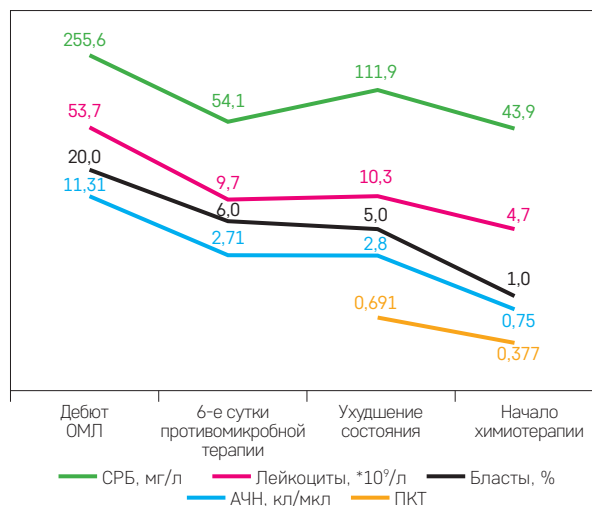
Мальчик, 16 мес., был госпитализирован в отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова в тяжелом состоянии. Родители дали согласие на использование персональных данных в клинических исследованиях и публикациях. Фоновое заболевание: острый мегакариобластный лейкоз с коэкспрессией CD7. Сопутствующая патология: синдром Дауна (кариотип 47XY +21). Дебют острого лейкоза – 3 мес. назад в виде нейтропении 3–4-й степени, тромбоцитопении 2–3-й степени и кожно-геморрагического синдрома. Из анамнеза известно, что в первый год жизни ребенок перенес пневмонию неverified этиологии, частые острые респираторные вирусные инфекции. Вакцинацию по возрасту не проводили.

При поступлении: жалобы на слабость, снижение массы тела, кожно-геморрагический синдром, фебрильную лихорадку, одышку. В гемограмме выявили

анемию 4-й степени, тромбоцитопению 2-й степени, лейкоцитоз – $53,7 \times 10^9/\text{л}$, бласты – 27%, АЧН – $11,3 \times 10^9/\text{л}$. Уровень С-реактивного белка (СРБ) – 255,62 мг/л (рисунок 1). С учетом тяжести состояния, обусловленной синдромом интоксикации и дыхательной недостаточностью (ДН) 2-й степени, проведение специфической терапии было отложено.

Рисунок 1

Динамика показателей гемограммы (лейкоциты, АЧН, бласты) и маркеров системного воспаления (СРБ, ПКТ) на фоне противомикробной терапии

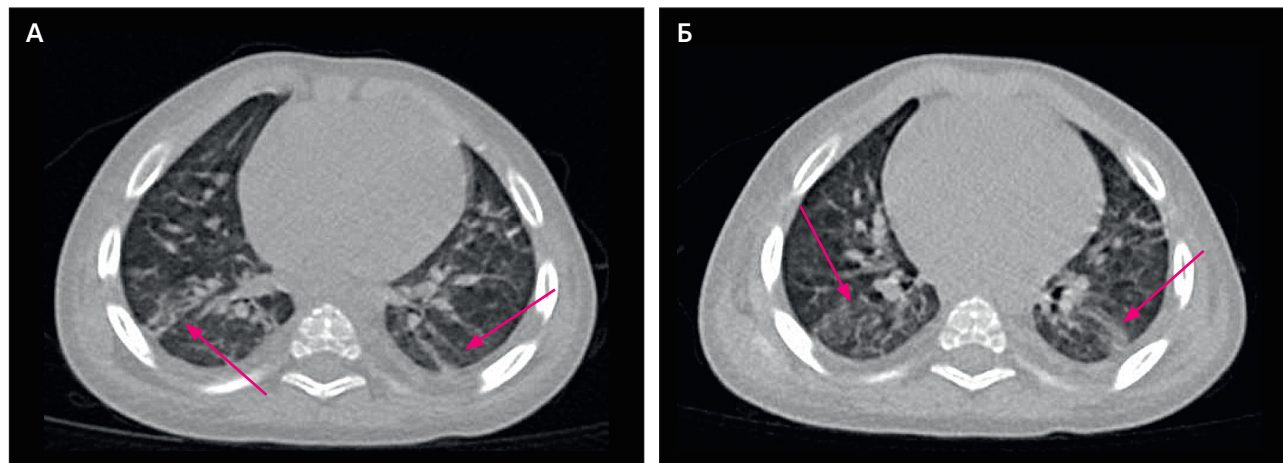


При обследовании на КТ ОГК выявили наличие очагов в обоих легких без четких контуров по типу «матового стекла» (рисунок 2). Выполнили диагностическую ФБС: диагноз «гнояный эндобронхит». По результатам исследования БАЛ выявили наличие смешанной вирусной инфекции: цитомегаловирус (ЦМВ) – $1,9 \times 10^3$ копий ДНК ЦМВ/ 10^5 клеток; вирус Эпштейна–Барр (ЭБВ) – $4,40 \times 10^1$ копий ДНК ЭБВ/ 10^5 клеток; вирус герпеса 6-го типа (ВГ6) – $3,70 \times 10^1$ копий ДНК ВГ6/ 10^5 клеток.

На фоне проведения эмпирической противомикробной терапии препаратами широкого спектра действия (меропенем, микафунгин, ганцикловир) в

Рисунок 2

КТ органов грудной клетки: дебют ОМЛ; в обоих легких – наличие очагов без четких контуров по типу «матового стекла»



течение 6 дней отмечали положительную динамику в виде увеличения интервалов апиреksии, снижения инициального лейкоцитоза, маркеров системного воспаления (рисунок 1). На 7-е сутки терапии состояние ухудшилось: учащение эпизодов фебрильной лихорадки, нарастание дыхательной недостаточности (зависимость от кислорода), двукратное нарастание уровня СРБ. При этом уровень прокальцитонина (ПКТ) был ниже 1 нг/мл, что определяло низкую вероятность течения тяжелой бактериальной инфекции (рисунок 1).

По данным повторной КТ ОГК выявили отрицательную динамику в виде появления инфильтративных полисегментарных изменений в обоих легких (рисунок 3). Получен положительный результат теста на галактотриптан в БАЛ (ИОП = 1,78). На основании проведенного обследования диагностировали двустороннюю полисегментарную пневмонию смешанной этиологии (инвазивный аспергиллез легких, ЦМВ, ВГ 6 типа, *Sternotrophomonas maltophilia*). По жизненным показаниям был назначен вориконазол в дозе 8 мг/кг, внутривенно, каждые 12 ч. При повторном исследовании БАЛ выявили снижение

количества копий ЦМВ (16,00 копий ДНК ЦМВ/10⁵ клеток), эрадикацию ЭВВ, ВГ6; повторно получили *Sternotrophomonas maltophilia* (со среды обогащения). Продолжили комбинированную противомикробную терапию (вориконазол, ганцикловир, ко-тримоксазол), отмечали положительную динамику в виде стойкой апиреksии, разрешения ДН, снижения маркеров системного воспаления, лейкоцитоза. Следует подчеркнуть, что после достижения инфекционного контроля, снижения лейкоцитоза и бластоза в периферической крови вновь была отмечена нейтропения 3-й степени.

Интервал от момента госпитализации до достижения инфекционного контроля и начала цитостатической химиотерапии составил 18 дней. Лечение фонового заболевания проводили согласно протоколу терапии ОМЛ при синдроме Дауна (*Myeloid Leukemia Down Syndrome 2006*) с достижением полной ремиссии. Терапию вориконазолом продолжали в течение всего периода противоопухолевой терапии и аплазии кроветворения до полного разрешения клинических и радиологических симптомов ИА (динамика данных КТ представлена на рисунке 4).

Рисунок 3

Рентгенография и КТ органов грудной клетки, дебют ОМЛ: отрицательная динамика на фоне комбинированной противомикробной терапии; признаки двусторонних полисегментарных инфильтративных изменений в легких

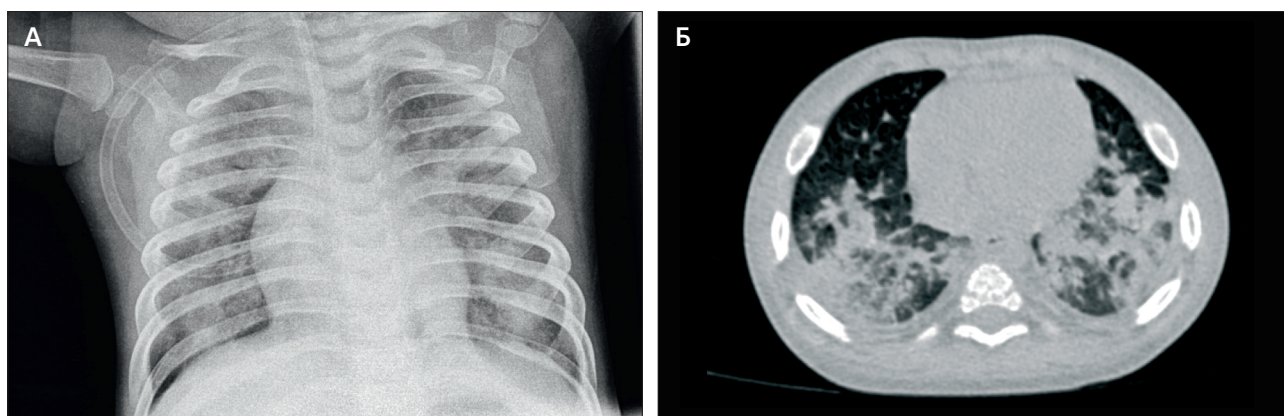
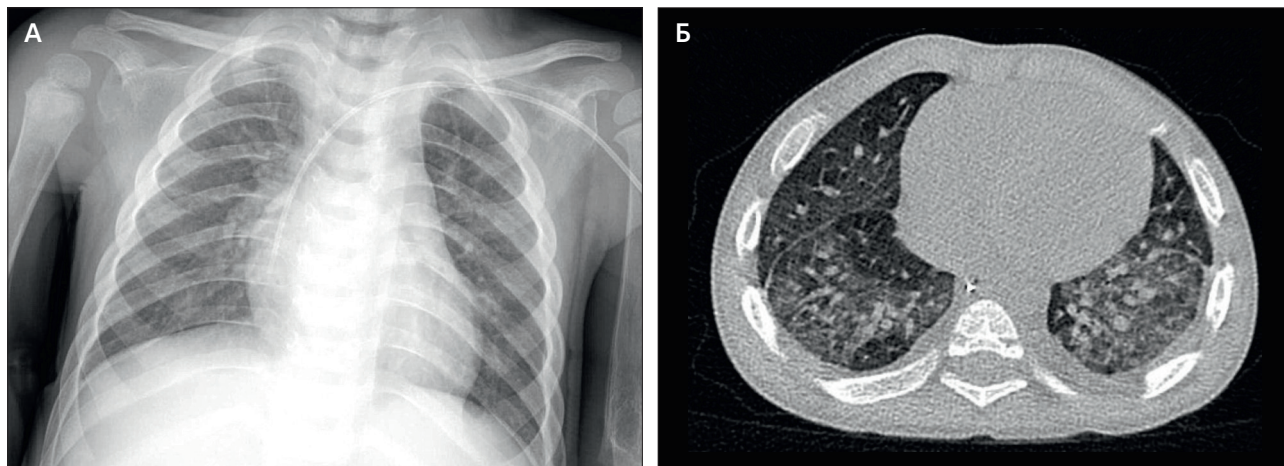


Рисунок 4

Рентгенография, КТ органов грудной клетки; 6 недель противогрибковой терапии: КТ-признаки остаточной инфильтрации, уплотнений по типу «матового стекла» в обоих легких



Анализ данных регистра больных ИА

Проанализированы данные 16 пациентов с ОМЛ, что составляет 34,7% от общей когорты больных ИА детей с онкологическими заболеваниями, получавших противоопухолевую терапию без использования ТГСК. Возраст пациентов – от 1 до 17 лет (медиана – 11 лет); соотношение мужского и женского пола – 1,6:1. В дебюте ОМЛ диагностировали ИА у 3 (18,75%) пациентов. Среднее число курсов химиотерапии до возникновения ИА – три. Анализ факторов риска показал, что агранулоцитоз наблюдали у 100% больных (медиана – 43,9 дня); лимфоцитопению – у 81,25% (медиана – 27,4 дня). У 2 (12,5%) пациентов в дебюте заболевания на момент диагностики ИА нейтропении не было. Однако в дальнейшем, после инициации специфической терапии, в постцитостатическом периоде у 100% пациентов развились агранулоцитоз и лимфоцитопения. В период постцитостатической аплазии кроветворения сопутствующая тяжелая бактериальная инфекция была зафиксирована у 37,5% больных, ЦМВ-болезнь – у 18,7%. Случаев пребывания в ОРИТ с проведением искусственной вентиляции легких не было.

Основными клиническими проявлениями ИА были повышение температуры тела выше 38,5 °C (93,7%) и кашель (75%). Дыхательная недостаточность развилась у 43,7% пациентов; поражение легких отмечено у 93,7% больных, более двух очагов поражения – у 12,5%, эндофтальмит – у 6,25%.

Для диагностики ИА у 93,7% больных использовали КТ ОГК в режиме высокого разрешения. Наиболее частым признаком был симптом «матового стекла» – у 37,5% больных. Микологическое исследование биосубстратов (БАЛ, смывы из брюшной полости) провели 50% больным, при этом рост *Aspergillus spp.* получен у 12,5% пациентов, в том числе выделены *A. fumigatus* и *A. niger* в равных долях (по 6,25%). Положительный результат теста на галактоманнан в БАЛ/сыворотке крови был получен у 92,8% пациентов. На основании результатов проведенного обследования «вероятный» ИА был диагностирован у 87,5% больных, «доказанный» (на основании гистологического исследования материала) – у 12,5%. Хирургическое вмешательство выполнено у 2 (12,5%) пациентов, в одном случае – с диагностической целью.

Антимикотическую терапию получали 100% пациентов, монотерапию вориконазолом – 50%, комбинацию антимикотиков – 33,3%. Хирургическое лечение (спленэктомия) применили у одного пациента с диссеминированным ИА. Общая 12-недельная выживаемость составила 87,5%.

Анализ литературных данных

ОМЛ у детей – редкое клональное заболевание, частота его возникновения составляет около 7 случаев на 1 млн детей младше 15 лет в год. При синдроме Дауна риск возникновения ОМЛ увеличивается в 14–20 раз [1, 2]. На сегодняшний день идентификация молекулярно-генетических факторов и особенностей патогенеза заболевания позволяет оптимизировать методы лечения. Риск-адаптированная полихимиотерапия с интенсификацией режимов в группах неблагоприятного прогноза позволила достичь 5-летней бессобытийной выживаемости (БВ) у 70% детей [2]. У пациентов с синдромом Дауна с учетом высокой чувствительности к химиотерапии [3] и благоприятного прогноза использование протоколов с редукцией доз с целью снижения токсичности и инфекционно-опосредованной летальности (ИОЛ) доказало свою эффективность (БВ > 85%) [2, 4].

ИОЛ у детей до начала специфической терапии и после индукционной химиотерапии требует изучения факторов риска и разработки стратегий снижения уровня летальности путем оптимизации методов диагностики и сопроводительного лечения [5]. По данным различных исследовательских групп, инфекционные осложнения – основная причина увеличения межкурсовых интервалов, сроков госпитализации пациентов и летальности [6–8].

По данным литературы, у детей с ОМЛ показатель ИОЛ варьирует от 1,5% [9] до 31% [6, 10, 11], что можно объяснить различиями в возрасте пациентов, используемых режимах химиотерапии и сопроводительного лечения. По данным группы VFM, у пациентов с синдромом Дауна ИОЛ составляет 4,9% [12].

Основные факторы риска развития инфекционных осложнений – возраст менее 5 и старше 16 лет, этническая принадлежность (не белая раса) [4], недостаточная или избыточная масса тела [6, 13], нейтропения до начала индукционной химиотерапии [3].

Инвазивные микозы (ИМ) – одна из основных причин летальности у пациентов с ОМЛ, при этом наиболее частые этиологические агенты – *Aspergillus spp.* (20–30%) и *Candida spp.* (15–50%) [6, 7, 14, 15]. По данным зарубежных авторов, частота ИА у пациентов с ОМЛ (4,0%) сопоставима с таковой у реципиентов аллогенной ТГСК (4,5%) [16]. *N. Crassard* и соавт. также указывают на высокую частоту ИА (5,4%) у детей с ОМЛ по сравнению с другими нозологиями [17]. По данным различных исследований, летальность при ИА у детей с онкогематологическими заболеваниями варьирует от 45 до 80% [18, 19]. При ОМЛ риск летальности выше по сравнению с другими нозологиями [20].

Оптимальная стратегия ведения пациентов с онкогематологическими заболеваниями в период

химиоиндуцированной нейтропении отражена в международных рекомендациях [21, 22]. Неопределенными остаются аспекты ведения пациентов с лихорадкой с нейтропенией и без нее в дебюте острого лейкоза (ОЛ): дифференциальная диагностика специфической и инфекционной лихорадки, объем обследования и противомикробной терапии, сроки начала противоопухолевой терапии [5].

В исследовании *C. Portwine* и *соавт.* продемонстрировано, что лишь у 28% пациентов с ОМЛ в дебюте заболевания имеет место нейтропения, при этом значительно реже – в когорте детей с синдромом Дауна. Авторы подчеркивают отсутствие достоверных различий между частотой инфекционных осложнений в дебюте ОМЛ и уровнем нейтрофилов [5]. Доля случаев фебрильной лихорадки неясного генеза до начала специфической терапии в группе пациентов с нейтропенией и без нее – 38 и 36,4% соответственно [5].

В других исследованиях показано, что нарушение функциональной активности нейтрофилов может играть определяющую роль в частоте инфекционных эпизодов в дебюте гематологического заболевания [23, 24]. У больных с ОЛ установлены нарушение антителозависимой цитотоксичности нейтрофилов, низкая способность клеток к фагоцитозу и миелопероксидазная недостаточность нейтрофилов и моноцитов, при этом изменения более выражены у пациентов с инфекционно-воспалительными проявлениями [25]. Известно, что фагоцитоз с активацией окислительного взрыва – один из основных механизмов противогрибковой защиты [26], неэффективность которого у пациентов с ОЛ определяет вероятность развития ИМ в отсутствие нейтропении [27]. Помимо нейтропении, развитию ИА способствуют следующие факторы: пребывание в отделении реанимации, тяжелый сепсис, острая почечная недостаточность, вирусная инфекция, факторы окружающей среды (загрязнение воздуха спорами плесневых грибов, особенности местожительства) [28].

Экспертные группы по изучению ИМ (ECIL [29], ESCMID-ECCM-ERS [30], IDSA [31]) подчеркивают необходимость комплексной диагностики с использованием клинических, радиологических и микробиологических методов.

Доминирующий клинический вариант ИА – поражение легких [32]. Клинические симптомы в большинстве случаев неспецифичны, что затрудняет проведение дифференциального диагноза с пневмонией другой этиологии [33]. Период от появления клинических симптомов до постановки диагноза ИА у детей составляет в среднем 11 дней [29].

Один из основных методов диагностики – КТ органов грудной клетки, специфичные проявления при этом – симптом «серпа» (2,2%), симптом «матового

стекла» (11%) и формирование полостей (24,5%) [34]. По данным нашего регистра, наиболее частыми КТ-признаками были симптом «матового стекла» наряду с инфильтративными изменениями – 37,5% и симптом «серпа» – 12,5%. Известно, что симптом «серпа» не характерен для пациентов с нейтропенией, но может появляться в периоде восстановления лейкопоза [15]. Дополнительным методом диагностики служит КТ-ангиография, которая позволяет диагностировать признаки сосудистой инвазии и окклюзии; чувствительность и специфичность этого метода – 0,94 и 0,71 соответственно [34]. Использование позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой не позволяет в полной мере дифференцировать ИА легких от других воспалительных очагов или метастатического поражения [35].

Получение биосубстратов для микробиологического исследований у пациентов с онкогематологическими заболеваниями может быть затруднено. Кроме того, длительный временной интервал до получения результатов посевов (3–14 дней) ведет к отсроченному назначению патогенетической терапии [19, 29–31]. Ввиду низкой диагностической чувствительности микроскопии и посева респираторных субстратов (20–50%) для выявления *Aspergillus* зачастую необходимо проведение повторных исследований [19, 36].

Один из диагностически значимых маркеров ИА – определение ГМ в биологических жидкостях (БАЛ, сыворотка крови) иммуноферментным методом. Как высокоспецифичный и чувствительный этот тест рекомендован к использованию у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и нейтропенией в качестве ранней диагностики и мониторинга ответа на антифунгальную терапию [19]. Имеются данные о снижении чувствительности метода у пациентов без нейтропении и получавших антифунгальную профилактику в отношении плесневых грибов [19]. *C. Cordonnier* и *соавт.* выполнили исследование с целью определения корреляции уровня ГМ в сыворотке крови и числа нейтрофилов у пациентов с гематологическими заболеваниями [37]. Авторы подчеркивают, что получение отрицательного результата у пациента без нейтропении не исключает диагноза ИА и требует использования дополнительных методов диагностики. Оптимальные значения индекса оптической плотности в жидкости БАЛ у пациентов без нейтропении составляют 0,7 и $\geq 1,0$, а показатели чувствительности и специфичности – 72,97 и 89,16% соответственно, и по чувствительности превосходят таковые в сыворотке крови (37,84%; $p < 0,001$) [38]. Ложноположительные результаты теста могут быть обусловлены наличием других грибковых и бактериальных инфекций, использованием таких антибиоти-

ков, как пиперацillin/тазобактам или амоксициллин/клавуланат [15, 39].

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике, лечении и профилактике ИА, уровень летальности у детей остается высоким. По данным *Children's Oncology Group* (Группа по изучению рака у детей) в исследовании CCG 2961 по лечению ОМЛ, частота возникновения ИА составила 13%, при этом уровень летальности колебался в пределах 15–57% в зависимости от фазы химиотерапии и степени иммуносупрессии [19]. По данным *Z.D. Papa и соавт.*, уровень летальности при ИА у детей составляет 10–70%; неблагоприятные факторы, влияющие на прогноз заболевания, – диссеминация инфекции, вовлечение ЦНС и длительно персистирующая нейтропения [40].

Использование первичной профилактики ИА у детей рекомендовано экспертами ESCMID-ECMM-ERS [30] и ECIL [29] в группах высокого риска: первичные формы или рецидивы ОЛ, синдромы костномозговой недостаточности, сопровождающиеся длительной нейтропенией (апластическая анемия, миелодиспластический синдром), реципиенты аллогенной ТГСК. Препараты выбора – вориконазол (> 2 лет) и позаконазол (> 13 лет) [19].

В соответствии с последними рекомендациями ESCMID-ECMM-ERS (2017) [30], ECIL [29], IDSA [31] препарат выбора для лечения ИА у детей старше 2 лет – вориконазол. Эксперты ECIL предлагают использовать терапевтический мониторинг ввиду высокого уровня элиминации препарата и фармакокинетической нестабильности [19, 29, 31]. Липосомальный амфотерицин В и каспофунгин – альтернативные препараты для лечения ИА у детей [30]. Для успешного исхода ИА необходимо своевременное начало этиотропного лечения, элиминация факторов риска, контроль основного заболевания и хирургическое удаление очага поражения при неэффективности консервативной терапии [29]. Антифунгальную терапию продолжают до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя, купирования или стабилизации радиологических признаков, а также завершения периода нейтропении и выраженной иммуносупрессии [19, 36]. Средняя продолжительность стартовой

терапии составляет 20 дней, до достижения ремиссии – 60 дней [36].

Необходимость вторичной антифунгальной профилактики в периоды сохраняющейся нейтропении и иммуносупрессии обусловлена высоким риском рецидивов ИМ, частота которых составляет 30–50% у пациентов с ОЛ и реципиентов аллогенной ТГСК [19]. Развитие ИА не должно препятствовать активному лечению фонового заболевания, при этом профилактику рецидива ИА следует проводить после достижения ремиссии при каждом последующем курсе цитостатической терапии, сопровождающейся агранулоцитозом или выраженной иммуносупрессией [43].

ВЫВОДЫ

В детской когорте больных ИА пациенты с ОМЛ, получающие комбинированную химиотерапию, составляют 34,7%. Среди факторов риска – длительный агранулоцитоз (100%) и лимфоцитопения (81,25%). Основной очаг инвазивного аспергиллеза – легкие (93,7%). Общая 12-недельная выживаемость составила 87,5%. У пациентов с факторами риска развития инвазивных микозов при выявлении изменений на КТ легких перед началом противоопухолевой терапии необходимо обследование для исключения инвазивного аспергиллеза. У больных с ОМЛ без нейтропении отрицательный результат теста на галактоманнан в сыворотке крови не исключает ИА. Наличие инвазивного аспергиллеза не является противопоказанием для проведения цитостатической терапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Dinikina Yu.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

Belogurova M.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Ignatyeva S.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0306-3694>

Bogomolova T.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2450-687X>

Klimko N.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6095-7531>

Литература

- Miller D.R., Miller L.P. Acute lymphoblastic leukemia in children: an update of clinical, biological, and therapeutic aspects. *Crit Rev Oncol Hematol* 1990; 10 (2): 131–64.
- Creutzig U., van den Heuvel-Eibrink M.M., Gibson B., Dworzak M.N., Adachi S., de Bont E., et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012; 120 (16): 3187–205. DOI: 10.1182/blood-2012-03-362608
- Creutzig U., Reinhardt D., Diekamp S., Dworzak M., Stary J., Zimmermann M. AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity. *Leukemia* 2005; 19 (8): 1355–60.
- Tran T.H., Mitchell D., Dix D., Cellot S., Ethier M., Gilmeister B., et al. Infections in children with down syndrome and acute myeloid leukemia: a report from the Canadian infections in AML research

- group. *Infectious Agents and Cancer* 2013; 8: 2–7.
5. Portwine C., Mitchell D., Johnston D., Gillmeister B., Ethier M., Yanofsky R., et al. Infectious Events Prior to Chemotherapy Initiation in Children with Acute Myeloid Leukemia. *PLoS One* 2013; 8 (4): e61899. DOI: 10.1371/journal.pone.0061899
 6. Sung L., Lange B.J., Gerbing R.B., Alonzo T.A., Feusner J. Microbiologically documented infections and infection-related mortality in children with acute myeloid leukemia. *Blood* 2007; 110: 3532–9. DOI: 10.1182/blood-2007-05-091942
 7. Lehrnbecher T., Sung L. Anti-infective prophylaxis in pediatric patients with acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol* 2014; 7: 819–30. DOI: 10.1586/17474086.2014.965140
 8. Nolt D., Lindemulder S., Meyrowitz J., Chang B.H., Malempati S., Thomas G., et al. Preventive antibiotics in pediatric patients with acute myeloid leukemia (AML). *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 1149–54. DOI: 10.1002/pbc.25463
 9. Bochennek K., Hassler A., Perner C., Gilfert J., Schöning S., Klingebiel T., et al. Infectious complications in children with acute myeloid leukemia: decreased mortality in multicenter trial AML-BFM 2004. *Blood Cancer J* 2016; 6: e382. DOI: 10.1038/bcj.2015.110.
 10. Ozyurek E., Vergin C., Büyükcavcı M., Kılınc Y., Timur V., Özbek N., et al. The outcomes of Turkish children with acute myeloid leukemia treated on AML-Berlin-Munster-Frankfurt (AML-BFM) protocol: Turkish AML-BFM Study Group. *Turk J Hematol* 2017; 34: 340–4. DOI: 10.4274/tjh.2017.0052
 11. Lehrnbecher T., Varwig D., Kaiser J., Reinhardt D., Klingebiel T., Creutzig U. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: Analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia* 2004; 18: 72–7.
 12. Hassler A., Bochennek K., Gilfert J., Perner C., Schöning S., Creutzig U., et al. Infectious Complications in Children With Acute Myeloid Leukemia and Down Syndrome: Analysis of the Prospective Multicenter Trial AML-BFM 2004. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (6): 1070–4. DOI: 10.1002/pbc.25917
 13. Inaba H.I., Surprise H.C., Pounds S., Cao X., Howard S.C., Ringwald-Smith K., et al. Effect of body mass index on the outcome of children with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2012 Dec 1; 118 (23): 5989–96. DOI: 10.1002/cncr.27640
 14. Riley L.C., Hann I.M., Wheatley K., Stevens R.F. Treatment-related deaths during induction and first remission of acute myeloid leukaemia in children treated on the Tenth Medical Research Council acute myeloid leukaemia trial (MRC AML10). The MCR Childhood Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* 1999; 106: 436–44.
 15. Steinbach W.J. Invasive aspergillosis in pediatric patients. *Current Medical Research and Opinion* 2010; 26 (7): 1779–87. DOI: 10.1185/03007995.2010.487793
 16. Zaoutis T.E., Heydon K., Chu J.H., Walsh T.J., Steinbach W.J. Epidemiology, outcomes, and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the United States, 2000. *Pediatrics* 2006; 117: e711–6.
 17. Crassard N., Hadden H., Piens M.A., Pondarré C., Hadden R., Galambrun C., et al. Invasive aspergillosis in a paediatric haematology department: a 15-year review. *Mycoses* 2008 Mar; 51 (2): 109–16. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2007.01449.x
 18. Lin S.J., Schranz J., Teutsch S.M. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 358–66. DOI: 10.1086/318483
 19. Apsemidou A., Petridis N., Vyzantidis T., Tragiannidis A. Invasive Aspergillosis in children: Update on Current Guidelines. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 2018; 10: 1–18. DOI: <http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2018.048>
 20. Zaoutis T.E., Heydon K., Chu J.H., Walsh T.J., Steinbach W.J. Epidemiology, outcomes, and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the United States, 2000. *Pediatrics* 2006; 117: 711–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-1161>
 21. Lehrnbecher T. Treatment of fever in neutropenia in pediatric oncology patients. *Current Opinion in Pediatrics* 2008; 1: 35–40. DOI: 10.1097/mop.0000000000000708
 22. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A., Boeckh M.J., Ito J.I., Mullen C.A., et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011 Feb 15; 52 (4): 427–31. DOI: 10.1093/cid/ciq147
 23. Hubel K., Hegener K., Schnell R., Mansmann G., Oberhauser F., Staib P., et al. Suppressed neutrophil function as a risk factor for severe infection after cytotoxic chemotherapy in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Ann Hematol* 1999; 78: 73–7.
 24. Tanaka F., Goto H., Yokosuka T., Yanagimachi M., Kajiwara R., Naruto T., et al. Suppressed neutrophil function in children with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 2009; 90: 311–7. DOI: 10.1007/s12185-009-0412-4
 25. Плотникова С.В., Азнабаева Л.Ф., Сафуанова Г.Ш. Характеристики фагоцитирующих клеток у больных острым лейкозом с инфекционным синдромом. *Медицинская иммунология* 2013; 15 (4): 369–74.
 26. Camilli G., Eren E., Williams D.L., Aimaianianda V., Meunier E., Quintin J. Impaired phagocytosis directs human monocyte activation in response to fungal derived β -glucan particles. *Eur J Immunol* 2018 May; 48 (5): 757–70. DOI: 10.1002/eji.201747224
 27. Dagenais T., Keller N. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. *Clinical Microbiology reviews* 2009; 22 (3): 447–65.
 28. Bassetti M., Peghin M., Vena A. Challenges and Solutions of Invasive Spermilosis in Non-neutropenic Patients: A Review. *Infect Dis Ther* 2018; 7: 17–27.
 29. Groll A.H., Castagnola E., Cesaro S., Dalle J., Engelhard D., Hope W., et al. Fourth European Conference on Infections in Leukemia (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: 320–40.
 30. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arkan-Akdagli S., Denning D.W., Groll A.H., Lag-

- rou K., et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical Microbiology and Infection* 2018; 24(1): e1-38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002
31. Patterson T.F., Thompson G.R., Denning D.W., Fishman J.A., Hadley S., Herbrecht R., et al. Guidelines for the diagnosis and management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 15; 63 (4): 1–60.
32. Burgos A., Zaoutis T., Dvorak C., Hoffman J., Knapp K., Nania J., et al. Pediatric invasive aspergillosis: A multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics* 2008; 121: e1286–94.
33. Cornillet A., Camus C., Nimubona S., Gandemer V., Tattevin P., Belleguic C., et al. Comparison of Epidemiological, Clinical, and Biological Features of Invasive Aspergillosis in Neutropenic and Nonneutropenic Patients: A 6-Year Survey. *Clinical Infectious Diseases* 2016; 43: 577–84.
34. Henzler C., Henzler T., Buchheidt D., Nance J.W., Weis C.A., Vogelmann R., et al. Diagnostic Performance of Contrast Enhanced Pulmonary Computed Tomography Angiography for the Detection of Angioinvasive Pulmonary Aspergillosis in Immunocompromised Patients. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 4483. DOI: 10.1038/s41598-017-04470-6
35. Bassetti M., Carnelutti A., Muser D., Righi E., Petrosillo N., Di Gregorio F., et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and infectious diseases: current applications and future perspectives. *Curr Opin Infect Dis* 2017; 30 (2): 192–200. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000354
36. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 3-е изд. перераб. и доп. – М.: Фармтекб 2017; 272 с.
37. Cordonnier C., Botterel F., Amor R.B., Pautas C., Maury S., Kuentz M., et al. Correlation between galactomannan antigen levels in serum and neutrophil counts in haematological patients with invasive aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 81–6. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2008.02122.x
38. Zhou W., Li H., Zhang Y., Huang M., He Q., Li P., et al. Diagnostic Value of Galactomannan Antigen Test in Serum and Bronchoalveolar Lavage Fluid Samples from Patients with Nonneutropenic Invasive Pulmonary Aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2017; 55 (7): 2153–61. DOI: 10.1128/JCM.00345-17
39. Viscoli C., Machetti M., Cappellano P., Bucci B., Bruzzi P., Teresa Van Lint M., Bacigalupo A. False-Positive Galactomannan Platelia Aspergillus Test Results for Patients Receiving Piperacillin-Tazobactam. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38: 913–6. DOI: <https://doi.org/10.1086/382224>
40. Pana Z.D., Roilides E., Warris A., Groll A.H., Zaoutis T. Epidemiology of invasive fungal disease in children. *Journal of Pediatric Infectious Diseases Society* 2017; 6 (1): 3–11. DOI: 10.1093/jpids/pix046