

## Инвазивный аспергиллез у детей и подростков с солидными опухолями: описание клинических случаев и анализ регистра больных

Ю.В. Диникина<sup>1,2</sup>, О.В. Шадривова<sup>3</sup>, М.Б. Белогурова<sup>1,2</sup>, Ю.Э. Мелехина<sup>3</sup>, С.М. Игнатьева<sup>3</sup>,  
Т.С. Богомолова<sup>3</sup>, Э.Г. Бойченко<sup>4</sup>, С.А. Кулева<sup>5</sup>, А.С. Колбин<sup>4</sup>, Н.Н. Климко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России;  
Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;  
Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;  
Россия, 194291 Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де Куба, 1/28;

<sup>4</sup>СПб ГБУЗ «Детская городская больница №1»; Россия, 198205 Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 14;

<sup>5</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;  
Россия, 194356 Санкт-Петербург, Выборгское шоссе, 40

**Контакты:** Юлия Валерьевна Диникина [dinikina\\_yuv@almazovcentre.ru](mailto:dinikina_yuv@almazovcentre.ru)

Представлены 2 случая инвазивного аспергиллеза (ИА) у детей с солидными опухолями, анализ регистра больных ИА и обзор научной литературы. При анализе регистра больных ИА (1997–2018 гг., 57 больных в возрасте 0–18 лет) установлено, что доля пациентов с солидными опухолями составила 15,7 %. Из них опухоли центральной нервной системы – 33,5 %, нейробластома – 33,5 %, остеосаркома – 11,0 %, опухоль Вилмса – 11,0 % и гемангиобластома – 11,0 %. У 100 % детей и подростков с солидными опухолями ИА развился на фоне постцитостатического агранулоцитоза. Другие факторы риска – сопутствующая бактериальная инфекция (33,0 %), проведение высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (22,2 %), а также пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (22,2 %). Хирургическое вмешательство по поводу основного заболевания выполнили 77,7 % больных. Основной локализацией ИА были легкие (88,9 %), преобладающим клиническим симптомом – лихорадка (66,7 %), реже – кашель (33,4 %) и дыхательная недостаточность (33,4 %). Возбудители ИА: *Aspergillus fumigatus* (33,3 %), *Aspergillus nidulans* (33,3 %) и *Aspergillus ustus* (33,3 %). Антимикотическую терапию получили 88,9 % больных, преимущественно вориконазол – 66,7 %, комбинацию антимикотическую терапию – 33,3 %. Общая 12-недельная выживаемость детей и подростков с ИА на фоне солидных опухолей составила 77,8 %.

**Ключевые слова:** дети, онкология, солидные опухоли, химиотерапия, аспергиллез, инвазивный микоз

**Для цитирования:** Диникина Ю.В., Шадривова О.В., Белогурова М.Б. и др. Инвазивный аспергиллез у детей и подростков с солидными опухолями: описание клинических случаев и анализ регистра больных. Онкогематология 2019;14(1):40–8.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-40-48

### Invasive aspergillosis in children and adolescents with solid tumors: clinical cases and registry analysis

Yu. V. Dinikina<sup>1,2</sup>, O. V. Shadrivova<sup>3</sup>, M. B. Belogurova<sup>1,2</sup>, Yu. E. Melekhina<sup>3</sup>, S. M. Ignatyeva<sup>3</sup>, T. S. Bogomolova<sup>3</sup>,  
E. G. Boychenko<sup>4</sup>, S. A. Kuleva<sup>5</sup>, A. S. Kolbin<sup>4</sup>, N. N. Klimko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint-Petersburg 197341, Russia;

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint-Petersburg 194100, Russia;

<sup>3</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia;

1/28 Sant'yago-de-Kuba St., Saint-Petersburg 194291 Russia;

<sup>4</sup>Municipal Children Hospital №1; 14 Avangardnaya St., Saint-Petersburg 198205, Russia;

<sup>5</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 40 Vyborgskoe Shosse, Saint-Petersburg 194356, Russia

We presented two cases of invasive aspergillosis (IA) in children with solid tumors, data of IA patients register, and a literature review. In the register of patients with IA (1997–2018), we found 57 patients with IA from 0 to 18 years. It was established that the number of patients with solid tumors was 15.7 %. Background diseases were: central nervous system tumors – 33.5 %, neuroblastoma – 33.5 %, osteosarcoma – 11.0 %, Wilms tumor – 11.0 %, hemangioblastoma – 11.0 %. Chemotherapy-induced neutropenia was reported in 100 % of IA cases in children and adolescents with solid tumors. The additional risk factors were treatment in intensive care unit – 22.2 %, high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation – 22.2 %, concomitant bacterial infection – 33.0 %. Surgical intervention for the underlying disease was performed in 77.7 % of patients. The most common clinical site of IA was the lungs – 88.9 %. The predominant clinical sign was fever – 66.7 %, cough and respiratory failure were seen less frequently – 33.4 % and 33.4 %, respectively. The etiological agents of IA were *Aspergillus fumigatus* – 33.3 %, *Aspergillus nidulans* – 33.3 % and *Aspergillus ustus* – 33.3 %. 88.9 % of patients

received antimycotic therapy, voriconazole predominantly – 66.7 %. Combination therapy was used in 33.3 % of patients. The overall 12-week survival in children and adolescents with IA in case of solid tumors was 77.8 %.

**Key words:** children, oncology, solid tumors, chemotherapy, aspergillosis, invasive mycosis

**For citation:** Dinikina Yu. V., Shadrivova O. V., Belogurova M. B. et al. Invasive aspergillosis in children and adolescents with solid tumors: clinical cases and registry analysis. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(1):40–8.

### Введение

Интенсификация противоопухолевой терапии за последние десятилетия позволила достигнуть значимого прогресса в лечении детей с онкологическими заболеваниями [1]. Согласно данным мировой статистики, на сегодняшний день уровень 5-летней выживаемости составляет 83,4 % у детей и 84,6 % у подростков, тогда как в 1970-х годах не превышал 58 и 68 % соответственно [2]. Инфекционно-опосредованная летальность у детей в период химиоиндуцированной иммуносупрессии является актуальной проблемой, требующей оптимизации сопроводительной терапии [3]. Инвазивный аспергиллез (ИА) – жизнеугрожающее осложнение у детей с солидными новообразованиями. Количество публикаций, посвященных ИА у данной когорты больных, ограничено. В статье представлены анализ данных регистра больных ИА детей, описание 2 клинических случаев и обзор литературы.

### Материалы и методы

Проведен анализ данных регистра больных ИА детей в возрасте 0–18 лет за период с 1997 по 2018 г.

Выполнен анализ научной литературы за период с 1985 г. по декабрь 2018 г., посвященной ИА у пациентов с онкологическими заболеваниями, в том числе с солидными опухолями. Общее число публикаций, включенных в анализ, составило 17, из них в 12 оценивали случаи инвазивного микоза, в том числе ИА, только в детской популяции [4–15].

Для постановки диагноза ИА использовали критерии Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC/MSG, 2008) [16]. Пациентам выполняли компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК) в режиме высокого разрешения, фибробронхоскопию с забором бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Лабораторная диагностика ИА включала микроскопическое, культуральное и серологическое исследования. Наличие галактоманна 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 выше 0,5 в сыворотке крови и выше 1,0 в БАЛ.

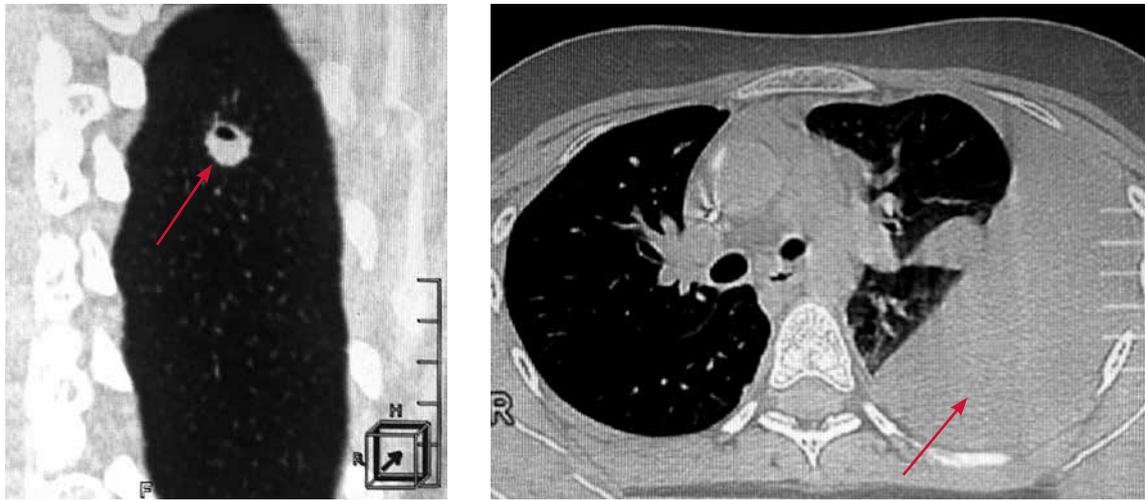
### Клинический случай 1: инвазивный аспергиллез легких у пациентки с нейробластомой группы высокого риска

**Пациентка, 3 лет, фоновое заболевание: нейробластома правого надпочечника с поражением левой почки, паравертебральных мягких тканей, надключичных, подмышечных, внутригрудных, забрюшинных, тазовых и паховых лимфатических узлов, костей, костного мозга, IV стадия, группа высокого риска. Nтус, Iр – статус не известен. Анамнез болезни с учетом длительности проводимой противоопухолевой терапии – 5 мес.**

До момента диагностики ИА больной было проведено 4 курса интенсивной комбинированной химиотерапии (протокол NB2004, группа высокого риска). Степень



**Рис. 1.** Компьютерно-томографические признаки двусторонних полисегментарных инфильтративных изменений в легких у пациентки с нейробластомой  
**Fig. 1.** Chest computed tomography scan: polysegmental infiltration in both lungs in patient with neuroblastoma



**Рис. 2.** Компьютерно-томографические признаки инвазивного аспергиллеза легких (стрелка) у пациентки с рецидивом медуллобластомы мозжечка  
**Fig. 2.** Computed tomography signs of invasive pulmonary aspergillosis (arrow) in patient with relapse of cerebellar medulloblastoma

ответа — частичная ремиссия. Согласно классификации [17] по интенсивности проводимая противоопухолевая терапия соответствовала III уровню, т. е. очень интенсивная.

На фоне проведения 5-го курса программной комбинированной химиотерапии в период постцитостатического агранулоцитоза состояние пациентки резко ухудшилось. Возник эпизод артериальной гипертензии с тахикардией, появилась одышка с нарастанием дыхательной недостаточности, потребовавшие перевода больной на искусственную вентиляцию легких.

Лабораторные параметры: нейтропения ( $0,3 \times 10^9/\text{л}$ ), длительность агранулоцитоза до развития ИА составила 8 дней; тромбоцитопения III степени, незначительное нарастание уровня С-реактивного белка.

Эмпирически иницирована антибактериальная и антимикотическая терапия широкого спектра действия (ко-тримоксазол, меропенем, линезолид, каспофунгин).

С учетом факторов риска, клинической картины, данных КТ ОГК (двусторонняя полисегментарная пневмония) (рис. 1), положительного теста на галактоманнан в БАЛ (индекс оптической плотности 2,2) был диагностирован «вероятный» ИА с поражением легких.

В соответствии с клиническими рекомендациями [18] антифунгальная терапия продолжена с использованием внутривенной формы вориконазола.

На 12-е сутки пациентка умерла вследствие прогрессирования инфекции с развитием полиорганной недостаточности.

### **Клинический случай 2: инвазивный аспергиллез легких у пациентки с рецидивом медуллобластомы**

**Пациентка, 16 лет,** фоновое заболевание: медуллобластома левого полушария мозжечка с супратенториальным распространением опухоли,  $R + M_3$ , состояние после комплексного лечения, рецидив I.

Проводимая противоопухолевая терапия соответствовала IV уровню, т. е. наиболее интенсивная, ввиду

комбинации используемых опций противорецидивного лечения (повторная операция, химиотерапия, высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК)) [17]. Факторами риска явились многократные эпизоды химиоиндуцированного агранулоцитоза, терапия кортикостероидами.

Осложнениями высокодозной химиотерапии в период ее проведения в раннем посттрансплантационном периоде были фебрильная нейтропения, тромбоцитопения III–IV степени, токсический гепатит, панкреатит, мукозит IV степени, эпидермальный некролиз. Пациентке проводили комбинированную противомикробную терапию (сульперазон, амикацин, имипенем + циластин, ванкомицин, пиперациллин + тазобактам, липидный комплекс амфотерицина В, вориконазол).

Данные КТ ОГК: в  $S_6$  нижней доли левого легкого выявлено полостное образование диаметром 11 мм с наличием незначительного количества содержимого, образующего горизонтальный уровень; обнаружена свободная жидкость (1500 мл) в левой плевральной полости (рис. 2).

Результаты бронхоскопии: гнойный эндобронхит. Тест на галактоманнан в плевральной жидкости и БАЛ положителен, индекс оптической плотности 5,9 и 3,19 соответственно.

Диагностировали «вероятный» ИА с поражением легких. Наличие деструкции легочной ткани в данном случае является характерным для периода восстановления абсолютного числа нейтрофилов (день +33).

На фоне внутривенной терапии вориконазолом с последующим переводом на пероральный прием достигнута полная ремиссия ИА.

В обоих клинических случаях фоновым состоянием были опухоли группы высокого риска, требовавшие проведения комбинированной противоопухолевой терапии высокой интенсивности [17]. Фактором риска в обоих случаях был постцитостатический агранулоцитоз. В соответствии с критериями EORTC/MSG

(2008) [16] на основании клинико-рентгенологической картины (характерных специфических симптомов микотического поражения легких), положительного теста на галактоманнан в БАЛ и плевральной жидкости у пациентов с факторами риска в обоих случаях был диагностирован «вероятный» ИА. Для его лечения использовали вориконазол, полный ответ на терапию достигнут в одном из представленных случаев.

#### Анализ данных регистра больных инвазивным аспергиллезом

Проведен ретроспективный анализ данных регистра больных ИА за период с 1997 по 2018 г. у детей в возрасте 0–18 лет (медиана 9 лет), соотношение мужского и женского пола – 2:1. Общее число зарегистрированных больных ИА составило 57, из них 9 (15,7 %) пациентов с солидными опухолями. Распределение по нозологическим формам солидных новообразований: опухоли центральной нервной системы (ЦНС) – 33,5 %, нейробластома – 33,5 %, остеосаркома – 11,0 %, опухоль Вилмса – 11,0 %, гемангиобластома – 11,0 %. Анализ факторов риска показал, что у 100 % пациентов ИА развился в периоде постцитостатического агранулоцитоза, у 22,2 % больных возникновению ИА предшествовало выполнение высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК. Сопутствующая тяжелая бактериальная инфекция была зафиксирована у 33 % больных. Пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии с проведением искусственной вентиляции легких потребовалось 22,2 % больных. Хирургическое вмешательство по поводу основного заболевания выполнили у 77,7 % пациентов.

Основными клиническими проявлениями ИА были повышение температуры тела выше 38,5 °С (66,7 %), кашель и одышка (33,4 %). У 88,9 % больных диагностировали поражение легких, у 1 пациента – поражение ЦНС.

Для диагностики ИА у 88,9 % больных использовали КТ ОГК в режиме высокого разрешения. Диагностическую фибробронхоскопию с забором БАЛ провели 77,8 % пациентам. Микологическое исследование биосубстратов (БАЛ, мокрота, спинномозговая жидкость) провели 66,7 % больным, при этом положительный результат посева получен у 33,3 % больных, наличие характерного для *Aspergillus* мицелия при микроскопии выявили у 22,3 %. Возбудителями ИА были *Aspergillus fumigatus* (33,3 %), *Aspergillus nidulans* (33,3 %) и *Aspergillus ustus* (33,3 %). Положительный результат теста на галактоманнан был получен у 71,4 % пациентов.

На основании наличия факторов риска, клинических проявлений, а также результатов инструментальных, серологических и микологических исследований «вероятный» ИА был диагностирован у 88,9 % больных, «доказанный» – у 11,1 %.

Большинство пациентов (88,9 %) получали антимикотическую терапию. Лишь у 1 больного антифун-

гальную терапию не проводили в связи с прогрессированием основного заболевания и переводом в хоспис на симптоматическую терапию. Основным препаратом был вориконазол (66,7 %), реже применяли позаконазол (11,1 %) и амфотерицин В (11,1 %). Комбинированную антимикотическую терапию получали 33,3 % пациентов.

Общая 12-недельная выживаемость больных ИА с солидными опухолями составила 77,8 %.

#### Анализ данных литературы

Согласно международным данным частота ИА составляет 437 новых случаев на 100 тыс. (0,4 %) госпитализированных пациентов с иммуносупрессией в год, при этом определяющую роль в развитии ИА имеют фоновое заболевание и интенсивность проводимой терапии [4, 7, 19, 20].

В результате поиска литературы мы выявили 17 исследований, посвященных ИА у детей с онкологическими заболеваниями (анализ данных приведен в таблице).

В таблице отражено процентное соотношение случаев развития ИА при гемобластозах, солидных опухолях, аллогенной ТГСК (алло-ТГСК), а также общая летальность от ИА в исследуемых когортах пациентов.

Из таблицы видно, что количество исследований, касающихся ИА у детей, ограничено. Численность исследуемых групп составляла от 28 до 1941 пациента (при проведении многоцентрового анализа в смешанных популяциях пациентов: дети + взрослые, различные фоновые заболевания). При статистической обработке результатов во всех исследованиях оцениваемыми параметрами были демографические, этиологические и клинические данные, при этом в большей части из них (71 %) изучили факторы риска инвазивного микоза [4–6, 8–10, 13, 14, 21–23]. Сравнение частоты развития инвазивного микоза в группах по данным проводимых исследований затруднительно ввиду различий используемых критериев включения/исключения, уровней доказательности при постановке диагноза, а также поставленных целей и задач проводимого анализа.

По совокупности проанализированных данных (см. таблицу) у пациентов с солидными опухолями частота ИА значительно ниже, чем в группах с гемобластомами и алло-ТГСК [4–15, 21–25].

Показательны результаты регистрационного исследования 346 детей, получавших интенсивную химиотерапию онкологических заболеваний без использования антиплесневой противогрибковой профилактики. ИА был зарегистрирован у 6,8 % пациентов с онкогематологическими заболеваниями, частота при солидных опухолях составила 0 % [11]. По результатам оценки госпитальной базы данных 2000 г. (Kids Inpatient Database), частота случаев ИА при солидных опухолях составила 0,1 %, что является крайне низким показателем по сравнению с иными фоновыми

Анализ данных литературы по инвазивному аспергиллезу у пациентов с онкологическими заболеваниями

Reported data of invasive aspergillosis in oncology patients

Автор, источник Author, source	Возраст Age	Число больных инвазивным аспергиллезом Number of invasive aspergillosis patients	Солидные опухоли, n (%) Solid tumors, n (%)	Гемобластозы, n (%) Hematological malignancies, n (%)	Летальность, % Mortality, %
S. Abbasi et al., 1999 [8]	Дети Children	66	2 (3,0)	64 (97,0)	85
A. Al-Rezqil et al., 2009 [12]	Дети Children	23	1 (4,3)	18 (78,2)	54
A.W. Bartlett et al., 2019 [15]	Дети Children	49	4 (8,2)	45 (91,8)	19,1
A. Burgos et al., 2008 [5]	Дети Children	139	9 (6,5)	87 (62,6)	52,5
J. Dotis et al., 2007 [9]	Дети Children	90	7 (9,6)	33 (45,2)	65,4
S.P. Georgiadou et al., 2012 [4]	Дети Children	11	Нет данных No data	Нет данных No data	31
A.H. Groll et al., 1999 [11]	Дети Children	13	0	13 (100)	69
L. Klingspor et al., 2015 [24]	Дети + взрослые Children + adults	79	5 (6,3)	39 (49,3)	48
S.J. Lin et al., 2001 [21]	Дети + взрослые Children + adults	1941	31 (1,6)	842 (43,4)	58
M. Mor et al., 2011 [13]	Дети Children	10	Нет данных No data	Нет данных No data	21,7
T.F. Patterson et al., 2000 [22]	Дети + взрослые Children + adults	595	25 (4,0)	169 (28,4)	26–65
G.P. Rosen et al., 2005 [14]	Дети Children	13	Нет данных No data	Нет данных No data	85
W. Steinbach et al., 2004 [23]	Дети + взрослые Children + adults	83	9 (10,8)	54 (65,0)	66,3
S. Walmsley et al., 1993 [10]	Дети Children	39	1 (2,5)	30 (85,7)	74
R. Wattier et al., 2015 [6]	Дети Children	98	9 (9,1)	72 (73,4)	31
T. Zaoutis et al., 2006 [7]	Дети Children	666	51 (8)	381 (57)	21–44
Российский регистр 1997–2018 Russian registry 1997–2018	Дети Children	57	9 (15,7)	48 (84,3)	14

состояниями. При первичных иммунодефицитах частота ИА составляет 6,5 %, у пациентов с алло-ТГСК и ауто-ТГСК – 4,5 и 0,3 % соответственно, в случаях острого миелобластного лейкоза – 4,0 %, при химиотерапии солидных новообразований – 0,1 % [11]. Вероятнее всего указанная закономерность обусловлена меньшей длительностью эпизодов нейтропении

и менее выраженной иммуносупрессией [25]. В когортах пациентов с солидными новообразованиями случаи ИА наиболее часто регистрировали при нейробластоме, саркомах мягких тканей, опухолях ЦНС и костей (саркома Юинга) [7, 15, 25].

Тем не менее в исследовании G.P. Rosen и соавт. отмечено достоверное увеличение доли пациентов

с ИМ при солидных новообразованиях за периоды 1991–2001 и 1997–2001 гг. (53 % против 46 %;  $p = 0,008$ ) [14]. Следует отметить, что профиль пациентов с солидными опухолями и случаями развития ИА продолжает расширяться, что в первую очередь связано с использованием более агрессивных режимов химиотерапии [21].

Результаты исследований подтверждают, что наиболее частой локализацией ИА являются легкие [4–6, 8, 11–15, 23, 24, 26, 27], мальчики болеют чаще девочек [5, 9, 15, 21].

При анализе литературы выявлены классические факторы риска развития ИА, такие как использование цитотоксичных химиотерапевтических агентов и кортикостероидов, нейтропения, а также алло-ТГСК и реакция «трансплантат против хозяина» [5–8, 28–31]. Дополнительными способствующими развитию ИА факторами являются сопутствующая патология (бронхиальная астма, сахарный диабет, бронхолегочная дисплазия), цитомегаловирусная инфекция, наличие комбинированной инфекции (пневмонии, ассоциированные с *Pneumocystis jirovecii* или *Mycobacterium avium*), а также пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии [4–6, 9, 21]. А. Burgos и соавт. у большей части больных отмечали агранулоцитоз  $\geq 3$  дней (59 %), из них у 30 % длительность составляла  $\geq 30$  дней, терапию кортикостероидами (проводили в 69,1 % случаев, при этом в 90,6 %  $>3$  дней) и сопутствующие инфекции [5]. Частота сочетанных инфекционных эпизодов составила 89,2 %, при этом бактериальная, вирусная и грибковая этиология составила 55,6; 27,4 и 16,9 % соответственно [5]. Схожие данные опубликованы S. Abbasi и соавт. – у 70 % пациентов выявили комбинированную инфекцию [8]. Другими иммунными нарушениями, индуцированными цитостатической терапией и повышающими риск ИА, являются CD4+ клеточная деплеция и нарушение барьерной функции кожи и слизистых оболочек [32]. Кроме этого, длительность Т-клеточной регенерации после завершения цитостатической терапии также оказывает влияние на развитие ИА у детей [32].

Наиболее частый клинический вариант ИА – поражение легких, поэтому одним из основных методов диагностики является КТ ОГК. В большинстве случаев радиологические признаки неспецифичны, наиболее часто выявляют уплотнение легочной ткани различных размеров с нечеткими контурами (34,6 %), симптом «матового стекла» (11,0 %) и формирование очагов консолидации ткани и клиновидных инфарктов [33]. Более специфичными проявлениями считают формирование полостей (24,5 %) и симптом «серпа» (2,2 %) [5, 33]. Симптом «серпа» не характерен для пациентов с нейтропенией, но может появляться в периоде восстановления лейкопоза [33]. В некоторых исследованиях показано, что формирование полостей и симптом «серпа» чаще выявляют у детей старшей возрастной группы [5, 33, 34].

Выделение *Aspergillus* spp. при гистологическом исследовании, микроскопии или посеве материала из очагов поражения в целях верификации – «золотой стандарт» диагностики ИА, тем не менее зачастую является сложной задачей у детей в периоде постцитостатической цитопении ввиду ограничения возможностей использования инвазивных процедур. Наиболее частые возбудители ИА – *A. fumigatus* (59,0 %), *Aspergillus flavus* (15,7 %), *Aspergillus terreus* (4,7 %) и *Aspergillus niger* (4,7 %) [4, 5, 15, 20, 23, 26]. В ряде публикаций имеются данные о различной частоте выявления *A. terreus* – от 3,0 до 12,5 % [10, 23], который по сравнению с другими возбудителями ИА ассоциирован с более высоким уровнем летальности [23, 35].

Как правило, получение культуры грибов при посеве биосубстратов сопряжено с длительным временным интервалом (3–14 дней), что обуславливает отсроченное назначение патогенетической терапии [33, 36, 37], поэтому определение антигена *Aspergillus* (галактоманна) в БАЛ, сыворотке крови и спинномозговой жидкости является важным методом ранней диагностики ИА [6, 34, 37–39]. В исследовании А.Г. Волковой и соавт. при многофакторном анализе тест на галактоманн в БАЛ у детей после ТГСК продемонстрировал более высокие показатели чувствительности при фиксированном значении специфичности по сравнению с прямой микроскопией и посевом (83,3 и 46,3 % соответственно) [37]. В соответствии с рекомендациями ЕСММ/ЕССМID/ЕРS (2017) применение теста на галактоманн рекомендовано для диагностики ИА и оценки эффективности лечения [40].

Следует подчеркнуть, что комплексное обследование БАЛ (микроскопия, посев и тест на галактоманн) имеет наибольшую диагностическую эффективность [37].

Согласно критериям EORTC/MSG (2008) ИА классифицируют как «возможный», «вероятный» и «доказанный» в зависимости от наличия факторов риска со стороны пациента, клинических и радиологических данных, а также результатов микологических исследований [41].

В исследовании R. L. Wattier и соавт. представлено соотношение частоты использования различных методов в целях постановки диагноза инвазивного микоза, при этом КТ выполняли 74 % больных, определение галактоманна – 63 %, посев – 44 %, биопсию – 29 %, определение  $\beta$ -D-глюкана – 23 %. У 66 % пациентов с ИА диагноз «вероятного» ИА был установлен на основании положительного теста на галактоманн [6].

У ряда авторов приведены соотношения «доказанного» и «вероятного» ИА в исследуемых когортах: 78,4 % против 21,6 % [5]; 49 % против 51 % [6]; 6 % против 68 % [26]; 63 % против 37 % [4].

Следует подчеркнуть, что развитие ИА является неблагоприятным прогностическим фактором,

увеличивающим общую летальность у детей со злокачественными новообразованиями в 13 раз по сравнению с группой пациентов без ИА. Этот показатель различался в зависимости от нозологии, был выше у пациентов с острым лимфобластным лейкозом, лимфомами, опухолями ЦНС и злокачественными новообразованиями костей [7] и был ниже у пациентов с острым миелобластным лейкозом. Представленную закономерность, вероятно, можно объяснить высоким уровнем летальности в данной когорте и в случаях, не осложненных ИА [7].

В литературе обсуждаются факты необоснованного проведения антимикотической терапии пациентам при отсутствии показаний, что приводит к увеличению токсичности, нежелательным лекарственным взаимодействиям и повышению стоимости лечения. С другой стороны, поздняя диагностика и отсутствие своевременной антифунгальной терапии приводят к увеличению летальности и количества случаев посмертной диагностики ИА [42].

Уровень летальности на рубеже 2000-х годов у пациентов с ИА достигал 69–85 % [7, 8, 10]. По результатам систематического обзора, в 2001 г. авторами отмечена высокая летальность при ИА, составляющая 58 %, при этом в группе пациентов моложе 20 лет этот показатель был несколько выше и соответствовал 68,2 % [21]. В обзоре А. Burgos отражена летальность в группе пациентов с солидными опухолями и ИА, достигающая 44,4 % от числа случаев ИА у этой когорты больных [5]. Интересные данные получены J. Dotis и соавт. при анализе летальных случаев в когорте больных ИА с поражением ЦНС, при этом отмечены достоверные различия в зависимости от анализируемого периода (до 1990 г. – 82,8 %; после – 39,5 %;  $p = 0,0004$ ) [9]. Наиболее высокий уровень летальности был выявлен у пациентов с сохраняющей-

ся нейтропенией (<500/мкл) [5, 21]. По данным российского исследования, 3-месячная выживаемость при ИА у детей с гематологическими заболеваниями до 2005 г. составила 58 %, после 2005 г. – 70 %. Вышеуказанную закономерность авторы связывают с внедрением методов ранней диагностики и началом использования вориконазола в качестве антифунгальной терапии [26].

В литературе описаны единичные клинические случаи тяжелого течения ИМ при солидных новообразованиях, подчеркнуты трудности дифференциальной диагностики и необходимость проведения агрессивной антимикотической терапии [27, 43].

### Заключение

- У детей и подростков с ИА солидные опухоли составляют 15,7 % фоновых заболеваний, из них опухоли ЦНС – 33,5 %, нейробластома – 33,5 %, остеосаркома – 11,0 %, опухоль Вилмса – 11,0 %, гемангиобластома – 11,0 %.
- У пациентов с солидными опухолями основным фактором риска развития ИА является химиоиндуцированный агранулоцитоз (100 %), дополнительные факторы риска – сопутствующая бактериальная инфекция (33,0 %), проведение высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК (22,2 %) и пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (22,2 %).
- Наиболее частая локализация ИА – легкие (88,9 %).
- Возбудители ИА – *A. fumigatus* (33,3 %), *A. nidulans* (33,3 %) и *A. ustus* (33,3 %).
- Антимикотическую терапию получали 88,9 % пациентов, преимущественно вориконазол (66,7 %), комбинированную – 33,3 %.
- Общая 12-недельная выживаемость детей и подростков с ИА на фоне солидных опухолей составила 77,8 %.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Craft A.W. Childhood cancer – mainly curable so where next? *Acta Paediatr* 2000;89(4):386–92. PMID: 10830445.
2. Noone A.M., Howlander N., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015. National Cancer Institute; Bethesda; MD. Available at: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/).
3. Alexander S., Pole J., Gibson P. et al. Classification of treatment-related mortality in children with cancer: a systematic assessment. *Lancet Oncol* 2015;16(16):e604–10. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00197-7. PMID: 26678213.
4. Georgiadou S., Pongas G., Fitzgerald N. et al. Invasive mold infections in pediatric cancer patients reflect heterogeneity in etiology, presentation, and outcome: a 10-year, single-institution, retrospective study. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2012;1(2):125–35. DOI: 10.1093/jpids/pis042. PMID: 26619165.
5. Burgos A., Zaoutis T.E., Dvorak C.C. et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics* 2008;121(5):e1286–94. DOI: 10.1542/peds.2007-2117. PMID: 18450871.
6. Wattier R.L., Dvorak C.C., Hoffman J.A. et al. A prospective, international cohort study of invasive mold infections in children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015;4(4):313–22. DOI: 10.1093/jpids/piu074. PMID: 26582870.
7. Zaoutis T.E., Heydon K., Chu J.H. et al. Epidemiology, outcomes, and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the United States, 2000. *Pediatrics* 2006;117(4):e711–6. DOI: 10.1542/peds.2005-1161. PMID: 16533892.
8. Abbasi S., Shenep J.L., Hughes W.T., Flynn P.M. Aspergillosis in children with cancer: a 34-year experience. *Clin Infect Dis* 1999;29(5):1210–9. DOI: 10.1086/313445. PMID: 10524965.
9. Dotis J., Iosifidis E., Roilides E. Central nervous system aspergillosis in children: a systematic review of reported cases. *Int J Infect Dis* 2007;11(5):381–93. DOI: 10.1016/j.ijid.2007.01.013. PMID: 17509921.
10. Walmsley S., Devi S., King S. et al. Invasive Aspergillus infections

- in a pediatric hospital: a ten-year review. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(8):673–82. PMID: 8414781.
11. Groll A.H., Kurz M., Schneider W. et al. Five-year-survey of invasive aspergillosis in a paediatric cancer centre. *Epidemiology, management and long-term survival. Epidemiology, management and long-term survival. Mycoses* 1999;42(7–8):431–42. DOI: 10.1046/j.1439-0507.1999.00496.x. PMID: 10546484.
  12. Al-Rezqil A., Hawkes M., Doyle J. et al. Invasive mold infections in iatrogenically immunocompromised children: An eight-year review. *Pediatr Transplant* 2009;13(5):545–52. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2008.01056.x. PMID: 18992060.
  13. Mor M., Gilad G., Kornreich L. et al. Invasive fungal infections in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(7):1092–7. DOI: 10.1002/pbc.23005. PMID: 21319281.
  14. Rosen G.P., Nielsen K., Glenn S. et al. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(3):135–40. DOI: 10.1097/01.mph.0000155861.38641.ca. PMID: 15750444.
  15. Bartlett A.W., Cann M.P., Yeoh D.K. et al. Epidemiology of invasive fungal infections in immunocompromised children: an Australian national 10-year review. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(4):e27564. DOI: 10.1002/pbc.27564. PMID: 30511385.
  16. 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(12):1813–21. DOI: 10.1086/588660. PMID: 18462102.
  17. Werba B., Hobbie W., Kazak A. et al. Classifying the intensity of pediatric cancer treatment protocols: the intensity of treatment rating scale 2.0 (ITR-2). *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(7):673–7. DOI: 10.1002/pbc.21184. PMID: 17427232.
  18. Groll A.H., Castagnola E., Cesaro S. et al. 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):e327–40. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70017-8. PMID: 24988936.
  19. Richardson M., Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 4):5–24. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2008.01978.x. PMID: 18430126.
  20. Steinbach W.J. Pediatric aspergillosis: disease and treatment differences in children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(4):358–64. DOI: 10.1097/01.inf.0000157218.37603.84. PMID: 15818297.
  21. Lin S.J., Schranz J., Teutsch S.M. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32(3):358–66. DOI: 10.1086/318483. PMID: 11170942.
  22. Patterson T.F., Kirkpatrick W.R., White M. et al. Invasive Aspergillosis. *Disease Spectrum, Treatment Practices, and Outcomes. Medicine(Baltimore)* 2000;79(4):250–60. DOI: 10.1097/00005792-200007000-00006. PMID: 10941354.
  23. Steinbach W., Benjamin D., Dimitrios J. et al. infections due to aspergillus terreus: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis* 2004;39(2):192–8. DOI: 10.1086/421950. PMID: 15307028.
  24. Klingspor L., Saaedi B., Ljungman P., Szakos A. Epidemiology and outcomes of patients with invasive mould infections: a retrospective observational study from a single centre(2005–2009). *Mycoses* 2015;58(8):470–7. DOI: 10.1111/myc.12344. PMID: 26152371.
  25. Haupt R., Romanengo M., Fears T. et al. Incidence of septicaemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumours: A 12-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer* 2001;37(18):2413–2419. DOI: 10.1016/S0959-8049(01)00274-X. PMID: 11720836.
  26. Климко Н.Н., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В. и др. Инвазивный аспергиллез у детей в Санкт-Петербурге. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2014;1(3):37–43. DOI: 10.17650/2311-1267-2014-0-3-37-43. [Klimko N.N., Khostelidi S.N., Borzova Y.V. et al. Invasive aspergillosis in children in Saint-Petersburg. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2014;1(3):37–43. (In Russ.)].
  27. Lehmbecher T., Becker M., Schwabe D. et al. Primary intestinal aspergillosis after high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(5):465–6. DOI: 10.1097/01.inf.0000217475.83393.f6. PMID: 16645519.
  28. Wattier R., Ramirez-Avila L. Pediatric invasive aspergillosis. *J Fungi (Basel)* 2016;2(2). DOI: 10.3390/jof2020019. PMID: 29376936.
  29. Pana Z.D., Roilides E., Warris A. et al. Epidemiology of invasive fungal disease in children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;6(Suppl 1):S3–11. DOI: 10.1093/jpids/pix046. PMID: 28927200.
  30. Zaoutis T.E. Pediatric fungal infections: a conundrum in children. *J Pediatrics* 2010;156(4, Suppl 2):S47–53. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.11.073.
  31. Benjamin D.K., Miller W.C., Bayliff S. et al. Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(3):227–34. PMID: 12005087.
  32. Lehmbecher T., Foster C., Vazquez N. et al. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Ped Hematol Oncol* 1997;19(5):399–417. PMID: 9329461.
  33. Steinbach W.J. Invasive aspergillosis in pediatric patients. *Curr Med Res Opin* 2010;26(7):1779–87. DOI: 10.1185/03007995.2010.487793. PMID: 20513209.
  34. Steinbach W.J., Walsh T.J. Mycoses in pediatric patients. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20(3):663–78. DOI: 10.1016/j.idc.2006.06.006. PMID: 16984874.
  35. Iwen P.C., Rupp M.E., Langnas A.N. et al. Invasive pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus terreus*: 12-year experience and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1998;26(5):1092–7. PMID: 9597234.
  36. Thomas L., Baggen L., Chisholm J., Sharland M. Diagnosis and treatment of aspergillosis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7(4):461–72. DOI: 10.1586/eri.09.19. PMID: 19400765.
  37. Волкова А.Г., Попова М.О., Екушев К.А. и др. Роль бронхоскопии в диагностике инвазивного аспергиллеза легких у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015;2(2):72–6. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-72-76. [Volkova A.G., Popova M.O., Ekushev K.A. et al. The role of bronchoscopy in diagnosis invasive pulmonary aspergillosis in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2015;2(2):72–6. (In Russ.)].
  38. Климко Н.Н. Инвазивный аспергиллез у гематологических и онкологических больных. *Онкогематология* 2006;1(2):97–107. [Klimko N.N. Invasive aspergillosis in hematological and oncological patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2006;1(2):97–107. (In Russ.)].
  39. Pfeiffer C., Fine J., Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006;42(10):1417–27. DOI: 10.1086/503427. PMID: 16619154.
  40. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikan-Akdagli S. et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases:

- executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(Suppl 1):e1–38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002. PMID: 29544767.
41. Tsitsikas D.A., Morin A., Araf S. et al. Impact of the revised(2008) EORTC/MSG definitions for invasive fungal disease on the rates of diagnosis of invasive aspergillosis. *Med Mycol* 2012;50(5):538–42. DOI: 10.3109/13693786.2011.630040. PMID: 22074309.
42. Naselli A., Garaventa A., Buffa P. et al. Primary intestinal mold infection in children with solid tumors: a case report in an adolescent with Ewing sarcoma, and literature review. *New Microbiol* 2016;39(3):232–4. PMID: 27284990.
43. Hamilton P., Darbyshire P.J., McKeever P., Oakhill A. Disseminated aspergillosis following radiation therapy for medulloblastoma. *Postgrad Med J* 1985;61(714):345–7. PMID: 4022869.

#### Вклад авторов

Ю.В. Диникина: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
 О.В. Шадринова: разработка дизайна статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
 М.Б. Белогурова: анализ научного материала, анализ полученных данных, научное редактирование статьи;  
 Ю.Э. Мелехина, С.М. Игнатьева, Т.С. Богомолова, Э.Г. Бойченко, С.А. Кулева: получение данных для анализа;  
 А.С. Колбин: получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
 Н.Н. Клишко: разработка дизайна статьи, анализ полученных данных, научное редактирование статьи.

#### Authors' contributions

Yu.V. Dinikina: reviewing of publications on the article's topic, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;  
 O.V. Shadrivova: article design development, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;  
 M.B. Belogurova: analysis of scientific material, analysis of the obtained data, article editing;  
 Yu.E. Melekhina, S.M. Ignatyeva, T.S. Bogomolova, E.G. Boychenko, S.A. Kuleva: obtaining data for analysis;  
 A.S. Kolbin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;  
 N.N. Klimko: article design development, analysis of the obtained data, article editing.

#### ORCID авторов/ORCID of authors

Ю.В. Диникина/Yu.V. Dinikina: <http://orcid.org/0000-0002-2003-0982>  
 М.В. Белогурова/M.V. Belogurova: <http://orcid.org/0000-0002-7471-7181>  
 А.С. Колбин/A.S. Kolbin: <http://orcid.org/0000-0002-1919-2909>  
 Н.Н. Клишко/N.N. Klimko: <http://orcid.org/0000-0001-6095-7531>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

**Informed consent.** There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.